

# V HOSPITALES VETERINARIOS



REVISTA DE MEDICINA Y CIRUGÍA PARA ANIMALES MENORES Y EXÓTICOS

VOLUMEN 4 • NÚMERO 2 • JUNIO • 2012



**Revista**

# **HOSPITALES VETERINARIOS**

DESARROLLADA ÍNTEGRAMENTE POR PROFESIONALES DE LA ESPECIALIDAD.

## **Contenido**

- 29** **Hallazgos serológicos de Ehrlichia spp. en caninos de la ciudad de Talca, Chile.**  
Romy Weinborn.  
Ignacio Toro.  
Michel Leporati.  
Daniela Castillo.
- 35** **Caso clínico: hipoparatiroidismo primario con registro de PTH normal en un ovejero alemán; primer caso reportado en Chile.**  
Héctor del Riego.  
Joaquín Illanes.  
Néstor Suárez.
- 41** **Caso clínico: Pénfigo foliáceo inducido por drogas; un caso asociado a solución tópica.**  
Rodrigo Frávega.  
Joaquín Illanes.  
Danisa Royo.
- 47** **Revisión : Entendiendo el Shock Séptico.**  
Juan Francisco González.
- 61** **Instrucciones para los autores.**

**Revista**

# **HOSPITALES VETERINARIOS**

DESARROLLADA ÍNTEGRAMENTE POR PROFESIONALES DE LA ESPECIALIDAD.

**Director**

**Revista Hospitales Veterinarios**

Dr. Ramón Faúndez V.

**COMITÉ EDITORIAL**

**Presidente**

Dra. Lina Sanz Aguirre.

lina.sanzcat@gmail.com

Santiago, Chile.

**Editores asociados**

Dr. Rodrigo Humberto Tardón Brito.

rtardon@udec.cl

Concepción - Chile.

Dr. Alfonso Eduardo Sánchez Riquelme

profesanchez@gmail.com

Viña del Mar - Chile.

**CONSULTORES**

(Editorial Board)

Dr. Enzo Bosco Vidal, Chile

Dr. Daniel González Acuña, Chile

Dra. Loreto Muñoz Arenas, Chile

Dr. Fernando Pellegrino, Argentina

Dr. Rodolfo Paredes Esparza, Chile

Dra. Mónica Recabarren Alarcón, Chile

**DISTRIBUCIÓN GRATUITA**

Prohibida la reproducción parcial o total  
sin permiso previo del director.

---

Edición y Producción General

MULTIMAGEN EDITORA

Av. Antonio Varas 1472

Of. 103

Providencia

Teléfono (56-2) 341 25 39

multimagen.editora@gmail.com

Santiago - Chile

2012



“... Y él estará protegido por un año”

## Nobivac® KC

Primera y única vacuna en Chile contra la Traqueobronquitis Infecciosa Canina



RÁPIDA ACCIÓN, INMUNIDAD DE LARGO PLAZO

Intervet Veterinaria Chile Ltda.  
Mariano Sánchez Fontecilla 310, Piso 7  
Las Condes, Santiago, Chile  
T: 56 (2) 350 6201 / 56 (2) 231 2848



**Mejore su productividad** con una rápida visualización de las imágenes.

Con el **Nuevo CR Vita veterinario**, usted obtendrá imágenes de alta calidad para una revisión y diagnóstico preciso. Ofrezca a sus pacientes una mejor atención, obteniendo imágenes uniformes en todo momento y lugar.

Sistema pequeño y confiable, simple para transportar.

Carestream Health Chile Ltda.

Linares 1451 - T.: 56(2)7953375 - Providencia - Santiago - Chile

## NUEVO DIGITALIZADOR CR VITA

UN CAMINO INTELIGENTE HACIA EL FUTURO.



**Carestream**  
[www.carestream.com/lar](http://www.carestream.com/lar)  
[info-cl@carestream.com](mailto:info-cl@carestream.com)

## INFECCIONES RESPIRATORIAS



## INFECCIONES DE LA PIEL



## INFECCIONES URINARIAS



# Baytril®

*Mi respuesta para las infecciones*

- Comprimidos saborizados
- Permanece activo, no obstante la presencia de pus y desechos celulares e intracelulares
- Acción bactericida (contra bacterias Gram positivas y negativas). También contra Mycoplasmas y Clamydias
- No genera resistencia
- Amplio margen de seguridad



Baytril® Saborizado 150 mg



Baytril® Saborizado 50 mg



Bayer



“ Que tu alimento sea tu primera medicina ”

- ◆ En Royal Canin la investigación está enfocada exclusivamente hacia los **Perros y Gatos**, sin antropomorfismo
- ◆ En el núcleo del proceso innovador, la Investigación y Desarrollo de **Royal Canin** ha permitido mejorar el conocimiento mundial de la **Nutrición-Salud**
- ◆ Un objetivo importante de los investigadores que trabajan para Royal Canin es **compartir su conocimiento** con los demás veterinarios a través de **numerosos** artículos y publicaciones

  
**ROYAL CANIN**

# Hallazgos serológicos de *Ehrlichia* spp. en caninos de la ciudad de Talca, Chile.

## Serologic findings of *Ehrlichia* spp in dogs in Talca, Chile.

**Romy Weinborn<sup>1</sup>** MV Esp Dip; **Ignacio Toro<sup>2</sup>** MV; **Michel Leporati<sup>3</sup>** MV DMV; **Daniela Castillo<sup>4</sup>** MV

Recibido : 01 Junio 2012.

Aceptado: 08 Junio 2012.

### Resumen

La Ehrlichiosis es una enfermedad infecciosa emergente de carácter zoonótico, causada por *Ehrlichia* spp, más específicamente por *Ehrlichia canis*, bacteria Gram negativa, intracelular obligada, con tropismo definido por monocitos y polimorfonucleares.

Debido a la escasa información referente a la presencia de la enfermedad en la ciudad de Talca, es que se procede durante el periodo de mayo a septiembre del año 2011 a muestrear 36 caninos del Hospital Clínico Veterinario Docente (HCVD) de la Universidad Santo Tomás-Talca, a los cuales se les realizó el test de ELISA ImmunoComb (Biogal Galed. Labs), el cual detecta anticuerpos tipo IgG contra *E. canis*, considerándose como positivo, aquel animal que presentase un título  $\geq 1:80$  equivalente dentro de la escala del test a S3.

Se logró evidenciar la presencia de *Ehrlichia canis*, en pacientes caninos de la ciudad de Talca, lo cual quedó demostrado por el 16,6% de prevalencia obtenido, sin obtener diferencia estadística significativa entre las variables sexo, edad y raza.

**Palabras claves:** Ehrlichiosis, ImmunoComb, prevalencia, *Ehrlichia canis*.

### Introducción.

La Ehrlichiosis es una enfermedad bacteriana rickettsial de carácter agudo a crónico, causada por microorganismos del género *Ehrlichia*,<sup>1</sup> más específicamente *Ehrlichia canis*.

En la actualidad presenta una distribución mundial, lo cual se atribuye a que el vector *Rhipicephalus sanguineus*, es la especie de

### Summary

Ehrlichiosis is an emerging infectious disease of zoonotic nature, caused by *Ehrlichia* spp., more specifically by *E. canis*, Gram negative bacteria, obligated intracellular, with tropism for monocytes and polymorphonuclear cells.

Due to the limited information concerning the presence of disease in the city of Talca, is that it comes during the period from May to September of 2011 to sample 36 Canine Veterinary Teaching Hospital (HCVD) from St. Thomas University Talca, which was performed the ELISA test ImmunoComb (Biogal Galed. Labs), which detects IgG antibodies against *E. canis*, considered as positive, that animal to submit an equivalent titer  $\geq 1:80$  in the scale of the test to S3.

The results showed the presence of *E. canis* in patients of Clinical Teaching Veterinary Hospital (HCVD) Universidad Santo Tomás-Talca, which is evidenced by the 16,6% prevalence obtained, without statistically significant of the sex, age or breed.

**Keywords:** Ehrlichiosis, ImmunoComb, prevalence, *Ehrlichia canis*.

garrapata más ampliamente distribuida en el mundo, con excepción de la Antártica.<sup>2</sup> La Ehrlichiosis es reconocida como una enfermedad importante y potencialmente fatal de los perros y otros miembros de la familia *Canidae*,<sup>3,4</sup> cuya sintomatología es muy inespecífica, llegando a identificarse más de 50 signos clínicos diferentes.

<sup>1</sup> Coordinadora Centros de práctica y Directora de Hospital Veterinario Docente Universidad Santo Tomás Sede Talca. rweinborn@santotomas.cl.

<sup>2</sup> Jefe de Carrera Medicina Veterinaria Universidad Santo Tomás Sede Concepción. ignaciotorcoso@santotomas.cl.

<sup>3</sup> Director de Escuela Universidad Santo Tomás Sede Talca michelleporati@santotomas.cl.

<sup>4</sup> Programa de Pasantía del Hospital Clínico Veterinario Docente. Escuela Medicina Veterinaria. Universidad Santo Tomás, Talca, Chile. danycastillovet@gmail.com.

La enfermedad presenta un período de incubación que va desde nueve a 14 días, distinguiéndose tres fases: aguda, subclínica y crónica, las cuales no siempre es posible diferenciarlas, debido a la superposición de la sintomatología.<sup>3, 5</sup> La aparición de cuadros hemorrágicos como epistaxis, petequias, melena, hematuria, hifema, hacen aún más probable la inclusión de la Ehrlichiosis en un listado de prediagnósticos, sin embargo, esta sintomatología se presenta en menos del 50% de los pacientes afectados.<sup>5</sup> Por esto las técnicas serológicas son las herramientas más usadas para detectar una infección por *Ehrlichia*. Estas técnicas no detectan el organismo causal, sino anticuerpos producidos frente a éste, es por esto, que son llamados indirectos, siendo los más empleados: la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y las técnicas de enzimoinmunoensayo (ELISA).<sup>6</sup> Dentro de estas últimas, destaca el ImmunoComb (Biogal Galed. Labs), una prueba comercial cualitativa, que detecta anticuerpos tipo IgG contra *Ehrlichia canis*, y presenta una sensibilidad de un 100% y una especificidad de un 94,1%.<sup>7</sup>

En nuestro país la Ehrlichiosis es una enfermedad subdiagnosticada, a pesar de que la presencia de *Rhipicephalus sanguineus* en Chile se conoce desde 1974, cuando se detectó por primera vez en la comuna de la Granja, Región Metropolitana,<sup>8</sup> mientras que en Octubre de 1998 se detectaron serológicamente los primeros casos de Ehrlichiosis canina, en perros que provenían del sur de Santiago. En la Región del Maule no existen antecedentes de la enfermedad, lo cual motiva la realización de este estudio epidemiológico de Ehrlichiosis, el cual busca recabar antecedentes de la seroprevalencia de la enfermedad y ver su asociación con variables como edad, sexo y raza; esperando encontrar serología positiva para Ehrlichiosis en caninos de la ciudad de Talca.

### **Materiales y Método.**

#### **Tamaño y toma de muestra**

El presente estudio fue realizado en el Hospital Veterinario Docente de la Universidad Santo Tomás ubicado en la ciudad de Talca, contando para ello con un total de 36 caninos (*Canis lupus familiaris*), con antecedentes previos de infestación con garrapatas. Los individuos fueron escogidos al azar independiente de su edad, sexo o raza contando para ello con el consentimiento previo de sus propietarios. La muestra analizada fue de sangre entera, la cual se obtuvo mediante venopunción de la vena cefálica, para posteriormente ser depositada en un tubo con EDTA (ácido etilendiamino tetra acético) hasta por seis horas, para luego realizar el test ELISA.

#### **Análisis de las muestras:**

Para la detección de anticuerpos específicos, se utilizó una prueba comercial cualitativa, que detecta anticuerpos tipo IgG contra *Ehrlichia canis*, que presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad de un 94,1%, siguiendo las indicaciones del fabricante y, considerándose como positivo, todo aquel animal que presentase un título  $\geq 1:80$ .<sup>6</sup>

#### **Distribución por sexo, edad, raza y presencia de ectoparásitos:**

Para el análisis de los resultados, se procedió a dividir a los animales en grupos según las siguientes variables:

Sexo: "macho y hembra".

Edad: se constituyeron dos grupos etarios: el primero para individuos entre cuatro meses y cinco años y el segundo para aquellos mayores de cinco años.

Raza: se establecieron dos grupos, "pacientes de raza" y mestizos".

Presencia de ectoparásitos: se establecieron dos grupos, en los cuales se consideró la infestación de *Rhipicephalus sanguineus* al momento de tomar la muestra de sangre como: "presencia o ausencia".

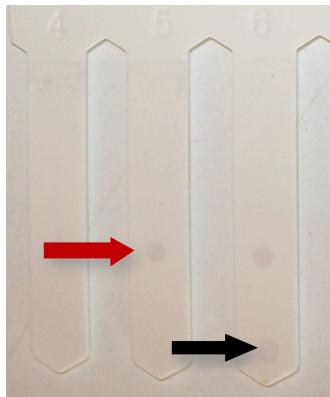
#### **Análisis estadístico**

Considerando que el estudio fue de tipo descriptivo y transversal, se utilizó la estadística descriptiva, considerando para esto la frecuencia de presentación como porcentaje. Para determinar si existían diferencias significativas entre individuos de diferente edad, sexo y raza, se aplicó el test de Fischer, con un nivel de significancia del 95% y un margen de error del 5%. Además, se utilizó la correlación de Spearman, para establecer la relación entre edad y seroprevalencia de la enfermedad. Ambos test estadísticos fueron calculados con el software Infostat (versión 2010e).

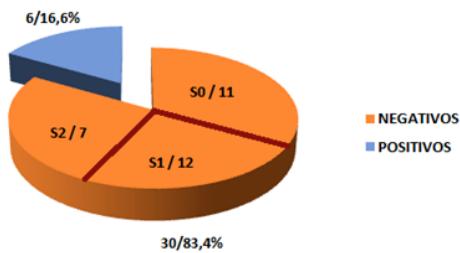
#### **Resultados**

Del total de 36 pacientes caninos que ingresaron al Hospital Clínico Veterinario Docente, seis de ellos resultaron positivos al test de ELISA ImmunoComb, lo cual equivale a una seroprevalencia para *Ehrlichia canis* del 16,6%. Si bien con la prueba de ELISA ImmunoComb se consideran como positivos los animales que presentan títulos igual o mayores de 1:80,

correspondiendo a S3 en la escala (Figura 1), también es importante señalar que se encontró una alta cantidad de animales que no resultaron positivos según este límite, pero que sí tuvieron una reacción al test, lo que nos indica que, una mayor cantidad de animales, estuvo expuesto a *E. canis*. Como anteriormente se mencionó, de un número total de 30 animales, sin contar a los pacientes positivos, 19 (63,3%) presentaron una reacción leve a *Ehrlichia canis*, que se caracterizan como S1 o S2 (Título 1:20-1:40) según las instrucciones del kit (Figura 2).



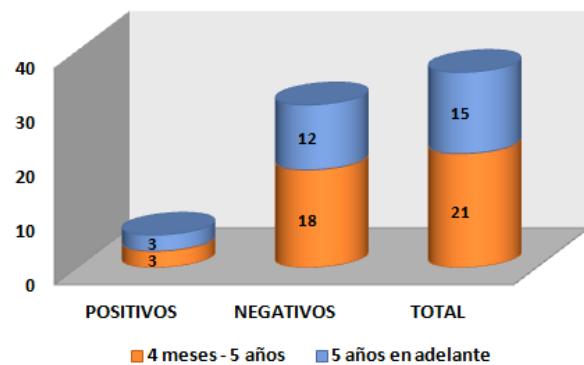
**Figura 1.** Resultados obtenidos al realizar el Kit Immuno-Comb. Animal seronegativo (flecha roja), animal seropositivo (flecha negra). (Dra. MV. Daniela Castillo, Hospital Clínico Veterinario Docente)



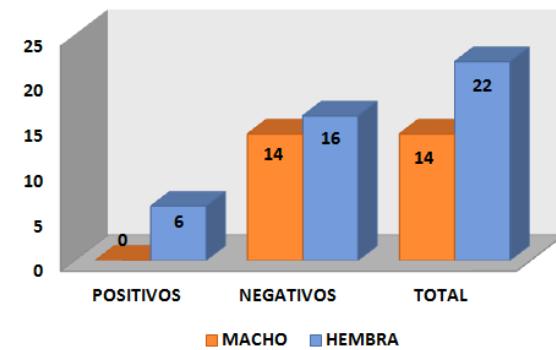
**Figura 2:** Pacientes negativos que reaccionaron al test ImmunoComb.

La muestra estuvo conformada por 14 machos y 22 hembras, que corresponden al 44,4% y 55,6% respectivamente. Todos los individuos seropositivos pertenecían al grupo de las hembras, presentando una seroprevalencia de 27,2% intragrupo; mientras que en el grupo de los machos se obtuvo una prevalencia del 0% (Figura 3), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.062$ ).

En base a la edad, se evidenció que los animales pertenecientes al primer grupo alcanzaron un número de 21 pacientes dentro de los cuales se pesquisaron tres pacientes seropositivos, lo que equivale al 14,2%. El segundo grupo estaba conformado por 15 pacientes, de los cuales tres resultaron positivos al test ImmunoComb, que corresponden al 20% (Figura 4), sin ser la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ( $p = 0.67$ ).



**Figura 3:** Prevalencia de *Ehrlichia canis* en caninos de acuerdo a la edad.



**Figura 4:** Prevalencia de *Ehrlichia canis* en caninos de acuerdo al sexo.

En lo que respecta a la variable raza, la seroprevalencia obtenida en los dos grupos fue de 10,5% (2/19) para los individuos de raza y de un 23,5% (4/17) para los mestizos (Figura 5), sin ser estadísticamente significativa esta diferencia ( $p = 0.39$ ). Además, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, el cual no evidenció relación ( $r=0$ ) entre las variables de edad y seropositividad, lo cual indica que la edad no tiene relación con la seroprevalencia de los individuos en el estudio, siendo los individuos susceptibles a esta enfermedad a toda edad.

De los 36 pacientes, todos habían tenido alguna vez contacto con *Rhipicephalus sanguineus*, pero al momento de tomar las muestras, solo tres de ellos presentaban infestación con garrapatas, lo que corresponde al 8% de los pacientes. Todos ellos resultaron negativos al test ImmunoComb (Figura 6), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.0001$ ).

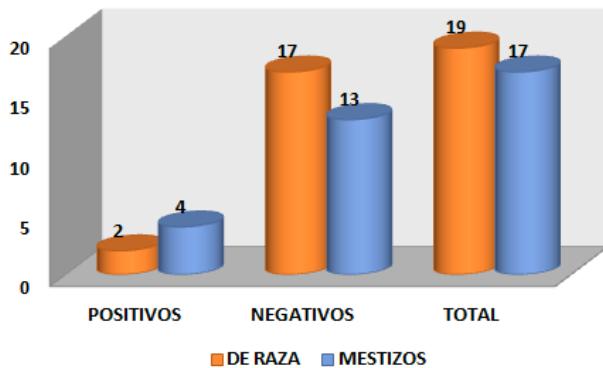


Figura 5: Prevalencia de *Ehrlichia canis* en caninos de acuerdo a la raza.

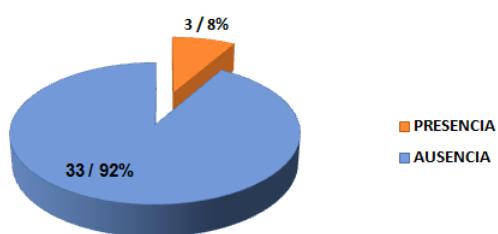


Figura 6: Pacientes con presencia o ausencia de garrapatas al momento de la muestra sanguínea.

## Discusión

Cabe destacar que en la región del Maule, específicamente en Talca, no existen estudios acerca de Ehrlichiosis; no obstante, en nuestro país se han realizado estudios de Ehrlichiosis canina, asociada a *E. canis* utilizando la técnica aplicada en este ensayo (ImmunoComb de Biogal), como el efectuado en el año 2001 por González en la comuna de la Pintana, Región Metropolitana, donde se analizaron un total de 64 animales, obteniendo una seroprevalencia del 68.75%.<sup>9</sup> Resultado que concuerda con lo obtenido por Atria en la Región Metropolitana (2001),<sup>10</sup> quien determinó que de un total de 25 perros, 17 resultaron positivos, lo que equivale a un 68% de seroprevalencia. Ambos resultados que no concuerdan con los del presente

estudio probablemente debido a que las muestras no fueron tomadas en la época primavera-verano, que es cuando existe mayor probabilidad de encontrar al agente,<sup>11,12</sup> pero si coinciden en la capacidad de detectar el agente en nuestro país.

Respecto a la seropositividad del 16,6%, se debe considerar que la técnica de ELISA ImmunoComb tiene un 94% de correlación con la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), prueba descrita como confirmatoria para la enfermedad, por lo cual, estos resultados serían representativos para establecer la presencia del agente en la población estudiada.<sup>13</sup> Si bien ésta técnica considera como positivos a los animales que presentan títulos igual o mayores de 1:80, correspondiendo a S3 en la escala del test, es importante señalar que en nuestro estudio se encontró que una gran cantidad de animales que no resultaron positivos a la dilución S3, tuvieron una reacción al test, lo que nos indica estos animales estuvieron expuestos previamente a *E. canis*. Como anteriormente se mencionó, de un número total de 30 animales, sin contar a los pacientes positivos, 19 (63,3%) presentaron una reacción leve a *E. canis* que se caracteriza como S1 o S2 (Título 1:20-1:40).<sup>7</sup>

En los estudios previos realizados en nuestro país, la edad no ha sido una variable evaluada, por lo tanto, no se tiene una referencia a nivel nacional de cuál es el rango etario en que los caninos son más susceptibles a la infección por *E. canis*; sin embargo, hay diversos estudios que muestran una tendencia; es así, como Parrado en el 2003,<sup>14</sup> encontró una mayor presentación de casos en pacientes con edades entre dos y cuatro años (42,8%), contando para su estudio de pacientes con edades de entre los siete meses hasta los 10 años. Resultado que concuerda con los datos recolectados por Hoyos (2007)<sup>15</sup> y Contreras (2006);<sup>6</sup> en el primero, de un total de 77 muestras de sangre, la mayor cantidad de animales seropositivos (25/31 = 80,6%) se encontraba entre este mismo rango de edad; mientras que en el segundo, los perros mayores de dos años hasta los cuatro años de edad tuvieron un 12,2 % de mayor riesgo de presentar la enfermedad con respecto a perros menores de dos años de edad, encontrándose diferencias estadísticas significativas para las diferentes edades.<sup>6</sup> Una explicación viable para la asociación con este grupo etario podría ser una mayor exposición de éstos al vector, en comparación con los animales menores, principalmente cachorros, lo cual se explica porque generalmente una vez que el animal completa sus vacunas y se considera que tiene menos riesgo de contraer enfermedades infecciosas, sale más a la calle, aumentando así su exposición con el vector.<sup>6</sup> Contrario a lo

expresado por Gómez (2002),<sup>16</sup> el cual encontró que los cachorros eran más susceptibles que los adultos con una positividad del 77% y 67% respectivamente.<sup>16</sup> Estos antecedentes establecen una diferencia con nuestro estudio, ya que no se evidenció diferencia alguna entre los grupos de rangos etarios.

En lo que respecta a la variable sexo, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa (p: 0,05), resultados que no coinciden con el estudio realizado por Contreras en Perú, en el cual, se evidenció la tendencia de un mayor riesgo de infectarse a las hembras y aquellos que pasan mayor tiempo del día fuera de sus hogares.<sup>6</sup> Esta mayor susceptibilidad por parte de las hembras, se podría explicar porque éstas son sometidas a situaciones donde su sistema inmune puede verse disminuido, como ocurre al momento del celo, preñez y lactancia; sin embargo, no es posible afirmar esto hasta realizar más estudios sobre la enfermedad en nuestro medio y con un mayor número de animales.

Los resultados del estudio, no arrojaron diferencias significativas entre los grupos según raza, lo cual concuerda con lo dicho por Sainz y col (2000)<sup>17</sup>; los cuales expresan que no existe una raza que muestre una mayor o menor inmunidad a la enfermedad, existiendo una gran variedad de razas, incluyendo razas mixtas, que han contraído ehrlichiosis; es decir, racialmente los animales tienen la misma probabilidad de sufrir la infección por *E. canis*.<sup>15</sup> Sin embargo, se ha establecido que tanto el Pastor Alemán como el Springer Spaniel pueden presentar cuadros clínicos más graves.<sup>17</sup>

Existen antecedentes que establecen diferencias con el presente estudio, como los otorgados por Parrado en el año 2003,<sup>14</sup> en Colombia, quien determinó que de un total de 30 caninos, las razas mayormente afectadas fueron el Pastor Alemán (17,9%), al igual que Contreras en el 2006,<sup>6</sup> quien encontró que el Pastor Alemán en comparación con las otras razas tuvo un riesgo 12.2 veces mayor de presentar la enfermedad, ambos datos ajustados por las variables sexo, edad y lugar de origen. Respecto a esta información, la literatura menciona que esta raza pudiera estar predisposta a presentar ehrlichiosis clínica, principalmente la fase crónica, lo cual probablemente esté asociado con una falla en la respuesta inmune.<sup>17</sup> Otros autores como Stephenson y Ristic (1978); Van Heerden, (1982); Harrus *et al.* (1997),<sup>6</sup> encontraron en sus estudios retrospectivos en 26 razas, que el pastor alemán fue la que obtuvo la mayor prevalencia (21%) en comparación con el 8% del resto de razas. La obtención de una seropositividad en este estudio sin diferencias

estadísticas significativas puede deberse a que dentro de nuestro campo muestral se incluyeron a muchos caninos mestizos (52,7%), lo cual deja espacio a un número reducido para animales de raza, dentro del cual no se encontraba ningún ejemplar Pastor Alemán, motivo por el cual nos resulta imposible avalar o refutar la teoría de que haya una predisposición de alguna raza en particular para presentar la enfermedad.

El antecedente de contacto con artrópodos al momento de la muestra fue significativo, aunque de los pacientes analizados, solo tres (8%) presentaron infestación con garrapatas, pero ninguno de ellos obtuvo un resultado positivo frente a *E. canis*, mientras que los pacientes restantes todos tenían antecedentes de infestación previa, lo cual confirma el rol del ectoparásito como vector de la Ehrlichiosis canina, situación ampliamente reportada por otros autores.<sup>18</sup> A pesar de que las muestras fueron tomadas en invierno en donde las garrapatas tienen una presentación mínima o nula, se obtuvo un porcentaje relativamente alto (16.6%) de animales seropositivos, suponiendo que si se hubiese muestreado los animales en la época del año adecuada, pudiesen ser aún mayores. El antecedente clínico de contacto con artrópodos en el estudio de Hoyos (2007),<sup>15</sup> fue estadísticamente significativo en perros seropositivos, en el cual 82% de los animales presentó garrapatas, lo que confirma el rol del *Rhipicephalus sanguineus* como vector de agentes microbianos causantes de la Ehrlichiosis canina. Al igual que Contreras en el 2006,<sup>6</sup> que indica que el antecedente de garrapatas fue un factor esencial en la presentación del agente *E. canis*, coincidiendo con nuestro estudio, en el que de los perros muestreados, el 100%, tuvieron alguna vez contacto previo con garrapatas.

### Conclusiones:

Se comprobó la presencia de *Ehrlichia canis*, en pacientes caninos atendidos en el HCVD UST de la ciudad de Talca, lo cual queda demostrado por el 16,6% de seropositividad obtenido. Se estableció que la presencia de Ehrlichiosis canina en la ciudad de Talca se encuentra subdiagnosticada debido a que no presenta signos patognomónicos de la enfermedad, por lo que se hace necesario realizar un buen diagnóstico clínico, tomar en cuenta el antecedente de infestación por garrapatas, sumado a una prueba serológica que permita detectar el contacto del animal con el agente infeccioso, debido a la gran importancia que revierte esta patología para la salud pública por el potencial riesgo de zoonosis.<sup>19</sup>

## Referencias Bibiográficas

1. Texeira, B. M., Duarte, L. S., Rabelo, G.P. N., Crissiuma, A. L. Herdy, M.A. y Vasconcelos, T.C. Frecuencia de mórulas de *Ehrlichia canis* en frotis sanguíneo de 1394 perros (*Canis familiaris*) atendidos en el Hospital de la Escuela de Medicina Veterinaria de Unigranrio, Río de Janeiro, Brasil y demás alteraciones hematológicas encontradas. *Memorias del Latin American Veterinary Conference 2009*. [6 al 19 de octubre. Lima, Perú.
2. Angulo, J. y Rodríguez, L. Diagnóstico situacional de cuatro hemoparásitos en canes menores de un año, en cinco barrios del Distrito VI-2 de Managua. 2005. Tesis Médico Veterinario. Managua. Universidad Nacional Agraria, Facultad de Ciencia Animal, Departamento de Medicina Veterinaria. 10-20p.
3. Waner, T. y Harrus, S.. *Canine Monocytic Ehrlichiosis*, En: *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*, L. Carmichael. [en línea]. 2000. International Veterinary Information Service. New York, USA. (Fecha consulta: 24 de noviembre 2010). Disponible en: [www.ivis.org/document/no.a0108.0400](http://www.ivis.org/document/no.a0108.0400).
4. Sánchez Carmona, A., Sainz, Rodríguez, A. y Tesouro, Diez, M. *Ehrlichiosis*. *Canis et Felis*; 2001. 51: 8-48p.
5. Schaer M. *Medicina Clínica del Perro y el Gato*. Barcelona, Elsevier. España. 2006: 84-86p.
6. Contreras, Samanez, A. Estudio retrospectivo de caso control de *Ehrlichiosis canina* en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Mayor de San Marcos: periodo 2002-2005. Tesis Médico Veterinario. Lima, Perú. Universidad Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria. 2006. 29-31p.
7. Biogal-Labs. *Immunocomb® kits canine, feline & avian*. 2012. (Fecha consulta: 25 de noviembre 2010). Disponible en <http://www.biogal.co.il/kits-for-canine-feline-avian>
8. López del P. J. Abarca, V. K. y Azócar, A. T. Evidencia clínica y serológica de *Rickettsiosis Canina* en Chile. *Revista Chilena Infectología* 2007: 24(3). 189-193p.
9. González, Clift, J. Detección de caninos seropositivos a *Ehrlichia canis* en Posta Veterinaria del Municipio de la Pintana. 2001. Tesis Médico Veterinario. Santiago, Chile. Universidad Iberoamericana de Ciencias y Tecnología, Facultad de Medicina Veterinaria y Ciencias Pecuarias. 65p.
10. Atria, E. Confirmación de *Ehrlichiosis Canina* mediante frotis sanguíneo en caninos con sintomatología clínica y seropositivos. Tesis Médico Veterinario. Santiago, Chile. Universidad Santo Tomás, Escuela Medicina Veterinaria, 2001. 8-22p.
11. Nelson, R. W. y Couto, G. C. *Medicina Interna de Animales Pequeños*. 3<sup>a</sup>. ed. Buenos Aires, Argentina. Intermédica. 2000: 1365-1372p.
12. Barcat, J. A.. El Calentamiento Global, las Garrapatas y la *Ehrlichiosis*. 2006 [en línea]. Buenos Aires. 489- 490p. (Fecha de Consulta: 08 de octubre 2010). Disponible en: [www.garrapatas/y/ehrlichiosis.20928.org](http://www.garrapatas/y/ehrlichiosis.20928.org)
13. Harrus, S. Alleman, R. Bark, H. Mahan, S. y Warner, T. Comparison of three enzyme-linked immunosorbant assays with the indirect immunofluorescent antibody test for the diagnosis of canine infection with *Ehrlichia canis*. En: *Veterinary Microbiology* 2002; 86: 361-368.
14. Parrado, M. Vargas, F. Hernández, G. y Vergara, H. Asociación de los resultados de una prueba serológica (ELISA) y frotis sanguíneo en caninos con sintomatología compatible de *Ehrlichiosis*. *Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, Orinoquia*. 2003: 7(1-2). 6-11p.
15. Hoyos, L. Evaluación del examen hematológico en el diagnóstico de *Ehrlichiosis canina*. *Rev. Inv. Vet. Perú*. 2007: 18(2). 129-135p.
16. Gómez, Torres, F. A. Comparación de las técnicas IFA y frotis sanguíneo para el diagnóstico de *Ehrlichiosis canina*. Informe Final de Práctica Profesional (Médico Veterinario y Zootecnista). Universidad Cooperativa de Colombia Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Centro de Investigaciones en Ciencias Animales Bucaramanga. 2002. 11p.
17. Sainz, A., Amusategui, I., Rodríguez, F. y Tesouro, M. Las *Ehrlichiosis* en el perro: presente y futuro. *Profesión Veterinaria*. 2000: 12 (47): 8-22p.
18. Hoyos, L. Evaluación del examen hematológico y la técnica indirecta de ELISA en el diagnóstico clínico-laboratorial de *Ehrlichiosis Canina*. Tesis Médico Veterinario. Lima, Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria. 2005. 41-43p.
19. Ramírez, Ortega, M. A. Otras Zoonosis Transmitidas por Garrapatas: *Babesiosis* y *Ehrlichiosis*. 2001. [en línea] *Lyme and related diseases Lymearduk First Tick-borne Diseases Conference The University of Hull 1st & 2nd September*. Ávila, España. 1p. (Fecha de consulta: 22 de noviembre 2010). Disponible en: <http://www.lymeinfo.net/espanol/zoonis.pdf>.

# Caso clínico: hipoparatiroidismo primario con registro de PTH normal en un ovejero alemán.

Case report: primary hypoparathyroidism with a normal plasmatic PTH level in a german shepherd dog.

**Héctor del Riego** <sup>1</sup> MV DMV, **Joaquín Illanes** <sup>2</sup> MV DMV, **Néstor Suárez** <sup>3</sup>.

Recibido : 05 Marzo 2012.

Aceptado: 14 Mayo 2012.

## Resumen

Se presenta el caso de un canino Ovejero Alemán, hembra esterilizada, de 11 años, que fue atendida en el Hospital Veterinario de Santiago por convulsiones, debilidad y temblores musculares de curso de varias semanas. En los análisis de sangre se observó hipocalcemia severa e hiperosfatemia, en ausencia de azotemia. El nivel de PTH plasmático resultó en el límite inferior del rango. Se descartaron otras causas de hipocalcemia. Luego de la instauración de las medidas terapéuticas, en base a suplementar calcitriol y calcio, la signología desapareció completamente.

**Palabras claves:** Hipoparatiroidismo, hipocalcemia, PTH.

## Summary

*It is presented the clinical case of a German Shepherd, female, spayed of 11 years old, who was attended in the Hospital Veterinario de Santiago for seizures, weakness and muscular shivering with a clinical course of several weeks. In the blood works, it was noted a severe hypocalcemia and hyperphosphatemia without azotemia. The plasmatic PTH level was in the lower normal range. Other causes of hypocalcemia were ruled out. After the therapeutic maneuvers, with calcitriol and calcium, the clinical signs disappeared completely.*

**Key words:** Hypoparathyroidism, Hypocalcemia, PTH.

## Introducción

La hipocalcemia basada en el nivel de calcio total (tCa) es una anormalidad observada con frecuencia, describiéndose en un 13,5% de los perfiles bioquímicos en un estudio clínico.<sup>1</sup> Basado en el valor de tCa, la hipocalcemia se define como la concentración plasmática de calcio menor de 8,0 mg/dL.<sup>2,3</sup> Cuando se utiliza el valor de calcio ionizado (iCa), la condición de hipocalcemia corresponde a valores menores de 5,0 mg/dL (1,25 mmol/L).<sup>2,3</sup> La manifestación de la signología clínica requiere de valores bastante menores: 6 mg/dL de tCa y 0,7 mmol/L de iCa.<sup>3</sup> El tCa bajo 4 mg/dL con frecuencia resulta fatal.<sup>3</sup> Los principales signos de la hipocalcemia, corresponden a temblores musculares, fasciculaciones, jadeos y convulsiones.<sup>2,3</sup>

En un reporte, del total de pacientes que consultan debido a convulsiones, el 11% (97 casos de 877) corresponde a trastornos metabólicos o tóxicos (convulsiones reactivas); dentro de estos, en sólo un 5% (0,5% del total) la causa subyacente de la convulsión correspondió hipocalcemia.<sup>4</sup>

Los diagnósticos diferenciales más importantes para la hipocalcemia corresponden a error de laboratorio, hipoalbuminemia, escisión quirúrgica de la paratiroides, enemas de fosfato, fallo renal agudo y crónico, eclampsia, malabsorción, pancreatitis grave e hipoparatiroidismo primario.<sup>3,5</sup>

El diagnóstico de hipoparatiroidismo (HoPT) primario se realiza por exclusión.<sup>3</sup> Se ha sugerido

<sup>1</sup> Médico Veterinario Internista y Responsable del Área de Medicina Interna, Nefrourología y Oncología del Hospital Veterinario de Santiago.

<sup>2</sup> Médico Veterinario Internista y Responsable del Área de Endocrinología del Hospital Veterinario de Santiago.

<sup>3</sup> Médico Veterinario Internista y Responsable del Área de Neurología del Hospital Veterinario de Santiago.

que el hipoparatiroidismo es el único diagnóstico posible frente a una combinación de concentración sérica de calcio reducida, concentración sérica de fósforo aumentada, ausencia de azotemia y concentración sérica de PTH (relativa o absoluta) disminuida.<sup>3,6</sup> Sin embargo, en la serie de Feldman, la PTH estuvo reducida o indetectable en todos los perros estudiados.<sup>3,5</sup> Los registros de PTH reducida o en el rango bajo, podrían ocurrir si el método de análisis empleado es muy sensible.<sup>3</sup>

Las pruebas comerciales disponibles para medición de PTH intacta humana, pueden ser utilizadas en perros y gatos si han sido validadas.<sup>3,7</sup>

El HoPT primario se define como la deficiencia de PTH; en humanos se incluye también la alteración en su acción sobre el órgano blanco, situación no descrita en perros.<sup>7</sup> La enfermedad se presenta a cualquier edad; el perro más joven tenía seis semanas y el más gerente 13 años, con una edad promedio de 4,8 años y un 60% de los casos correspondían a hembras.<sup>3</sup> Las razas más identificadas fueron Poodle toy, Labrador, Schnauzer miniatura, Pastor Alemán y Terriers.<sup>3,7</sup> El pronóstico, con una atención médica adecuada, es excelente; el 87% de los pacientes vivió más de 5 años luego del diagnóstico.<sup>3,5</sup>

En las biopsias de paratiroides en perros con HoTH, se describió paratiroiditis linfocítica en siete perros.<sup>8</sup> En la serie de Feldman, se describen 10 casos más.<sup>3</sup> En humanos, se detectaron anticuerpos anti-tejido tiroideo, lo que condujo a pensar en un origen autoinmune; un mecanismo inmunomediado tal vez explique la condición en animales pequeños.<sup>3</sup>

El objetivo de este reporte es describir los signos clínicos, criterios diagnósticos, tratamiento y la evolución de un paciente con diagnóstico de hipoparatiroidismo primario. Posteriormente, se discutirán las razones que podrían explicar el hecho de haber obtenido un valor de PTH dentro de rango normal.

### Caso clínico

**Antecedentes:** La paciente corresponde a un canino Ovejero Alemán, hembra, esterilizada, de 11 años de edad y 29 kilos de peso.

**Motivo de consulta:** Se presenta porque hace un mes presenta debilidad, temblores y convulsiones.

**Anamnesis remota:** Manejos sanitarios al día, vive en casa, sin otros perros, sin enfermedades previas de consideración, consume alimento extruido comercial como dieta única, sin problemas aparentes.

**Anamnesis actual:** Hace aproximadamente seis meses muestra debilidad generalizada, temblores y "calambres". Al inicio, estos signos se manifestaban después de realizar ejercicio; luego de un período de descanso volvía a su condición normal. Hace un mes, ha presentado "convulsiones generalizadas", sin pérdida de conciencia, que actualmente tienen una frecuencia de siete a 10 por día. Ha consultado en dos clínicas, en donde recibió diversos medicamentos, incluidos anticonvulsivantes, sin obtener mejoría. El propietario también, menciona que hace un par de semanas, la paciente consume más agua de lo normal y orina volúmenes mayores a los normales y que la orina tiene olor muy fuerte. No se le han realizado exámenes complementarios. Es importante mencionar que la paciente ha estado con hiporexia, por al menos, dos semanas anteriores a la consulta.

**Examen Físico General:** La paciente presentaba condición corporal 2,5/5, depresión mental leve, mucosas rosadas y secas, tiempo de llenado capilar de un segundo, auscultación cardiopulmonar normal, palpación abdominal normal, 6% de deshidratación, frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 ciclos por minuto.

**Examen Físico Específico:** De las anomalías al examen neurológico, los hallazgos fueron los siguientes: tetra ataxia-tetra paresia ambulatoria, flexión intermitente de los cuatro miembros, déficit de las pruebas de salto, tendencia a la hiperreflexia, dolor paravertebral lumbar leve. Durante la evaluación neurológica, la paciente presenta una convulsión parcial compleja con generalización secundaria.

Con esta información, se generan los siguientes diagnósticos diferenciales para los signos neurológicos: encefalitis por virus distémper, meningoencefalitis granulomatosa y neoplasia encefálica. Para explicar los signos urinarios se establecieron los siguientes diagnósticos diferenciales: pielonefritis crónica, cistitis bacteriana e insuficiencia renal crónica.

**Exámenes solicitados:** A partir de los diagnósticos diferenciales, se establece el requerimiento del siguiente panel de exámenes: Hemograma completo, perfil bioquímico, electrolitos séricos, uranálisis con urocultivo y antibiograma, ecografía abdominal, PCR de distémper e IgM distémper.

**Resultados:** En el hemograma se observa leucocitosis por neutrofilia (Tabla 1). En el perfil bioquímico se observa hiperfosfatemia, hipocalcemia severa, NUS levemente bajo y

aumento leve de ALT (Tabla 2). En el urianálisis se observa densidad urinaria de 1.018, leucocitos tres a cinco por campo y bacterias en regular cantidad (Tabla 3). El urocultivo y antibiograma muestra un crecimiento de *Escherichia coli* sensible a cefadroxilo, gentamicina y enrofloxacino. La ecografía abdominal determinó cistitis con sedimento urinario moderado, con riñones de aspecto inflamatorio leve. El PCR de distémper y el IgM distémper fueron negativos.

**Tabla 1.** Hemograma. Se destacan en rojo los valores alterados.

Ánálisis	Valor	Referencia
Hematocrito	52,3	37,0-55%
Hemoglobina	16,1 g/dL	11,51-8
VCM	67 fL	60-77
CHCM	30,9 g/dL	28,5-36,5
Reticulocitos	31,4x10 <sup>3</sup> / uL	30-60
Eosimófilos	0/uL	140-1.100
<b>Segmentados</b>	<b>16.613/uL</b>	<b>4.100-9.300</b>
Linfocitos	2.871/uL	1.300-3.900
<b>Monocitos</b>	<b>1.026/uL</b>	<b>80-850</b>
Plaquetas	189.000/uL	140.000-550.000

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934.  
Santiago de Chile.

**Tabla 3.** Análisis de orina. Se destacan en rojo los valores alterados.

Ánálisis	Valor
Densidad	1,018
Células uroteriales	0-2 por campo
Eritrocitos	0-2 por campo
<b>Leucocitos</b>	<b>3-5 por campo</b>
Piocitos	0-2 por campo
<b>Bacterias</b>	<b>Regular cantidad</b>
Mucus	No se observa
Cilindros	No se observa
Cristales	No se observa
Hongos	No se observa
Otros	No se observa
Urobilinógeno	Negativo
Proteínas	15 mg/dL
pH	7,5
Hemoglobina	Negativo
Cetonas	Negativo
Bilirrubina	Negativo
Glucosa	Negativo

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934.  
Santiago de Chile.

**Tabla 2.** Perfil bioquímico con electrolitos. Se destacan en rojo los valores alterados.

Ánálisis	Valor	Referencia
<b>Glucosa</b>	<b>57,5 mg/dL</b>	<b>70-118</b>
Colesterol	182,0 mg/dL	170-230
Albúmina	3,0 g/dL	2,8-3,6
Globulina	3,0 g/dL	3,3-4,0
<b>Fósforo</b>	<b>8,1 mg/dL</b>	<b>3,6-5,3</b>
Calcio	4,4 mg/dL	8,4-11,2
<b>NUS</b>	<b>9,6 mg/dL</b>	<b>12-28</b>
Creatinina	0,8 mg/dL	0,4-1,8
Bilirrubina	0,3 mg/dL	0,15-0,45
FA	90 UI/L	90-205
<b>ALT</b>	<b>76,9 UI/L</b>	<b>22-35</b>
AST	61,1 UI/L	10-70
GGT	7,4 UI/L	2-10
Sodio	148,8 mEq/L	142-153
Potasio	4,2 mEq/L	3,8-5,2
Cloro	115,3 mEq/L	115-126

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934.  
Santiago de Chile.

**Interpretación:** En primera instancia, la neutrofilia tiene muchas causas, en este caso, la neutrofilia sin desviación a la izquierda podría deberse a una inflamación crónica y consumo de baciliformes, lo que explicaría su ausencia en el hemograma. Del perfil bioquímico, la hipocalcemia tiene como causa importante un error de laboratorio, por esto el resultado inicial fue repetido y confirmado, evidenciando una hipocalcemia severa, lo mismo con el nivel de fosforo el cual apareció aumentado en la primera muestra y en su contramuestra. Causas antes mencionadas de hipocalcemia como el hipoparatiroidismo, encajan perfectamente en este paciente, ya que no hay azotemia. La disminución de NUS en este paciente podría explicarse por la hiporexia de más de dos semanas, ya que las otras pruebas de función hepática se encuentran normales. El aumento de ALT podría ser reactivo a la inflamación en la vejiga, ya que el aumento es del doble solamente. De la infección urinaria, es importante comentar sobre los factores de riesgo como vaciamiento incompleto de la vejiga y alteración en los esfínteres, los cuales están controlados por musculatura lisa y, a su vez, por calcio. Con estos resultados, se solicita una medición de PTH sanguínea con un resultado dentro del rango normal bajo (Tabla 4).

Tabla 4. Nivel plasmático de Paratohormona (PTH).

Análisis	Valor	Referencia
PTH	26,1	18-102

Laboratorio Veterinario Vet lab. Santa Rosa 1934.  
Santiago de Chile.

**Tratamiento:** Una vez confirmado el diagnóstico de hipoparatiroidismo primario y de infección urinaria, se inicia un tratamiento con gluconato de calcio vía endovenosa a una dosis de 0,5 ml/kg/efecto/30 minutos como dosis inicial, hasta resolver signos neurológicos. Luego se continúa con una terapia de gluconato de calcio al 10% por vía subcutánea a dosis de 70 mg/kg/día, fraccionada en cuatro administraciones. Es importante mencionar que el gluconato de calcio se debe diluir con suero fisiológico al 0,9% en proporción de 1:1, para reducir la irritación y el dolor por su aplicación en el paciente. Luego de 10 días de tratamiento con calcio subcutáneo, se inició la terapia oral con calcitriol a 35 ng/kg/día dividido en dos tomas. También, se administró carbonato de calcio en dosis de 4 grs/totales/día. Al mismo tiempo, se prescribió enrofloxacino en dosis de 5 mg/kg/día para tratar la infección bacteriana urinaria. Las modificaciones en la terapia del hipoparatiroidismo y las variaciones de los niveles de calcio y fosforo séricos, se detallan en el Gráfico 1.

## Discusión

Respecto al valor de PTH, llama la atención que, si bien la revisión bibliográfica comenta la posibilidad de obtener valores cercanos al límite inferior del rango, de los 37 casos revisados por Feldman<sup>3</sup>, los 24 pacientes en que se midió la PTH tuvieron resultados bajo el rango normal. Las posibles razones para explicar el resultado obtenido en nuestro caso serían:

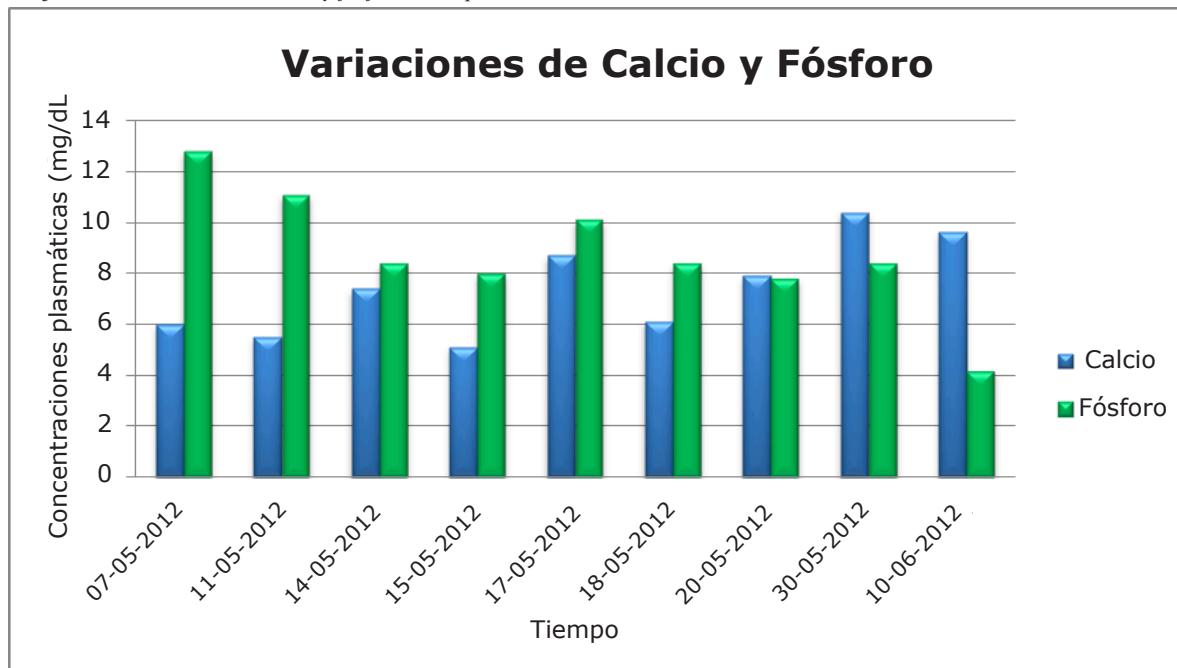
\* 1) Defecto concomitante de sensibilidad del receptor a la acción de la PTH, trastorno reconocido en humanos, denominado usualmente pseudohipoparatiroidismo<sup>9</sup>,

\* 2) Que el caso corresponda a un hipoparatiroidismo relativo<sup>2</sup>, en que la glándula paratiroides aún mantiene cierta capacidad de producir PTH, pero que ciertamente resulta insuficiente en el contexto de una hipocalcemia severa,

\* 3) Error de laboratorio.

Respecto a la primera de las razones, cabe mencionar que el trastorno es de carácter congénito, generando una serie de defectos en el desarrollo óseo; cursa con PTH sobre el rango superior y no hay descripciones en perros.<sup>3,5</sup> Consideramos, entonces, que en ningún caso explica la situación completamente y que resulta muy poco probable que esté participando de forma concomitante.

Gráfico 1. Variaciones de calcio y fósforo en el paciente.



En cuanto al hipoparatiroidismo relativo, tiene sentido si se analiza la fisiología de la glándula paratiroides. Bajo condiciones de hipocalcemia (por ejemplo lactancia), ocurre hipertrofia e hiperplasia del tejido que puede aumentar hasta en 50 veces los niveles plasmáticos de PTH<sup>6</sup>, además de otros mecanismos con menor impacto: aumenta la secreción de PTH (hasta cinco veces lo normal), aumenta la síntesis de calcitriol e incrementa la resorción ósea por la acción combinada de ambos mediadores.<sup>3</sup> En las biopsias estudiadas de pacientes con hipoparatiroidismo primario, se observaron zonas de hiperplasia nodular, alternadas con áreas de infiltración linfoplasmocitaria, hallazgos que se relacionan con los estadios tempranos de la enfermedad.<sup>3,10</sup> A partir de esto, resulta factible que el tejido remanente produzca, en alguna fase, niveles de PTH dentro de rango, pero aún insuficientes para evitar la hipocalcemia severa. Probablemente, asumiendo que la destrucción de las células principales es de origen autoinmune, los registros seriados de PTH debieran descender hasta ser indetectables. El hallazgo de paratiroides aumentadas de volumen en el estudio ecográfico sugiere, a juicio de los autores, que predomina la inflamación y remanentes con hiperplasia e hipertrofia, por sobre la atrofia del tejido.

Respecto al posible error de laboratorio, la literatura insiste que se deben utilizar pruebas validadas y confiables<sup>3,5</sup>, y que éstas pueden ser preparaciones para detectar PTH humana.<sup>7</sup> A su vez, reconocen que la detección de valores en rango bajo y reducido, pueden representar un efecto de la mayor sensibilidad de la prueba.<sup>3</sup> A nuestro juicio, el segundo evento (valor "reducido") resulta razonable, pues una prueba altamente sensible sería capaz de detectar niveles de PTH muy cercanos a cero, frente a otro método menos sensible en que la misma muestra hubiese arrojado el resultado de indetectable. Sin embargo, no tiene sentido cuando lo extendemos a los valores dentro del rango normal bajo, ya que de ser así, correspondería más bien a un falso positivo, producto de falta de especificidad del método de análisis (aparece un valor dentro de rango, cuando en realidad está por debajo). En nuestro caso, el laboratorio afirma que la prueba ha sido validada y hemos constatado, en otros casos, una correcta relación entre la realidad clínica y los valores de PTH. Independiente de lo anterior, resulta importante rescatar el concepto de que pareciera que la medición de PTH fuese una cuestión académica, pues la respuesta a la terapia y la exclusión de los diversos diagnósticos diferenciales ha demostrado ser un método relativamente confiable y lógico para sustanciar el diagnóstico de hipoparatiroidismo primario.<sup>3</sup> En humanos, en cambio, se considera

fundamental la medición de PTH, pues la presencia de hipocalcemia y PTH elevada descarta hipoparatiroidismo y sugiere resistencia a PTH (seudohipoparatiroidismo), deficiencia de vitamina D o hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de calcio dietético o mala absorción intestinal.<sup>3,10</sup> En perros, como ya se mencionó, no se ha descrito el pseudohipoparatiroidismo y, las otras causas mencionadas, pueden ser descartadas fácilmente con la historia clínica.

Otro punto de interés aparece en torno a la hipomagnesemia. Se describió el caso de un perro con hipomagnesemia secundaria a un síndrome de mala absorción intestinal, que indujo hipoparatiroidismo secundario y manifestaciones de eclampsia.<sup>11</sup> En humanos, otras causas de hipomagnesemia incluyen la desnutrición infantil grave, trastornos intestinales de mala absorción, variadas neuropatías, hiperaldosteronismo, diuresis inducida en la cetoacidosis diabetogénica y el hipertiroidismo. La hipomagnesemia puede cursar con niveles de PTH reducido o bajos relativos.<sup>3,11</sup> En nuestro paciente, si bien no se solicitaron los niveles plasmáticos de magnesio, resulta importante precisar que: 1) los trastornos asociados a hipomagnesemia pueden ser descartados a través de la historia clínica y las pruebas de sangre generales, 2) de los 23 casos de perros de la serie de Feldman en que se midieron los niveles de magnesio, en cuatro de ellos apareció reducido; la importancia de esto se desconoce, pues no se instituyó en la terapia.<sup>3</sup> El hipoparatiroidismo explica la hipomagnesemia, pues la PTH participa en la remoción de magnesio óseo y la reabsorción tubular.<sup>11</sup> Por otro lado, las personas con hipomagnesemia, por causas distintas al hipoparatiroidismo, a menudo son refractarias a la calciterapia, a menos que se administre magnesio previamente.<sup>12</sup>

Respecto a la infección urinaria, los autores proponen que es posible que el hipoparatiroidismo sea una condición de riesgo para las infecciones urinarias en pacientes afectados.

Otro aspecto interesante en la discusión, se establece entorno a la utilización de calcio subcutáneo en la fase de mantenimiento subagudo (postetanía). Para muchos autores, este método de administración de calcio, bajo la forma de gluconato, resulta efectiva, simple y económica.<sup>3,5</sup> Recomiendan su administración diluida en dos, tres o cuatro partes de suero fisiológico. Sin embargo, se describió el caso de un canino con hipoparatiroidismo que debió ser eutanasiada, producto de una *calcinosis cutis* severa que afectó al 80% de la piel<sup>13</sup>; las lesiones aparecieron luego de dos días de iniciada la terapia. También se describió el caso de un gato, el cual se consideró

cuestionable pues no se realizó histopatología de las lesiones.<sup>14</sup> En nuestro caso, no se observaron complicaciones compatibles con *calcinosis cutis*, pero nos parece importante destacar que, debido a la demora en el inicio de la terapia oral, producto de la dificultad del propietario para adquirir los fármacos, el uso de calcio subcutáneo se prolongó por 10 días, lo que significó un malestar considerable al paciente. Pese a esto, al momento del control y siete días después de suspender el calcio subcutáneo, la paciente presentaba dolor leve en las regiones en donde fue administrado.

### Conclusiones

El hipoparatiroidismo primario en el perro es de presentación infrecuente. Los signos clínicos se asocian a la deficiencia severa de calcio en sangre, si el paciente no cursa con otras enfermedades adyacentes. El diagnóstico se realizó en base a la determinación de hipocalcemia con hiperfosfatemia sin azotemia en un perfil bioquímico; en este punto es importante recordar que cuando hay hipocalcemia, se debe reenviar una muestra para confirmar la disminución de calcio en sangre. También se debe complementar la medición de PTH en sangre, con métodos estandarizados en laboratorios veterinarios para poder tener valores diagnósticos que sean confiables. El tratamiento se realiza en base a calcio y vitamina D3, los cuales se administran por vía oral durante el resto de la vida del paciente. El pronóstico es bueno, si el propietario está dispuesto a realizar terapia ambulatoria y cumplir con los controles establecidos por el médico veterinario.

### Referencias bibliográficas

1. Chew DJ, Meuten DJ: Disorders of calcium and phosphorus metabolism, Vet Clin North Am Small Anim Pract 1982; 12:411-438.
2. Schenck P, Chew D. Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. En: Dibartola S. Fluid, electrolyte and acid-based disorder in small animal practice. 3° edición. Elsevier. United State, 2006: 122-194.
3. Feldman E, Nelson R. Endocrinología y reproducción. 3° edición. Intermédica. Argentina, 2007: 794-822.
4. Brauer C, Jambroszyk M. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: a retrospective study of 96 cases. The veterinary Journal. 2011; 187: 272-275.
5. Feldman E. Trastornos de las glándulas paratiroides. En: Ettinger S, Feldman E. Tratado de medicina interna veterinaria enfermedades del perro y gato. 6° edición. Elsevier. España, 2006: 1508-1535.
6. Rosol T. Disorders of calcium. En: Dibartola S. Fluid, electrolyte and acid-based disorder in small animal practice. 2° edición. Elsevier. Philadelphia, 2000: 108
7. Tryfonidou M, Hazewinkel H. Calcitropic hormones. En: Rijnberk A, Kooistra H. Clinical endocrinology of dogs and cats. 2° edición. Schlutersche. Germany, 2010: 253-289.
8. Kornegay J. Hypocalcemia in dogs. Comp Cont Ed Small Anim Pract. 1982; 4:103.
9. Potts J. Enfermedad de las glándulas paratiroides y otros trastornos hipercalciémicos e hipocalciémicos. En: Fauci A, Braunwald E. Harrison, principios de medicina interna. 16° edición. Mc Graw Hill. España, 2005: 2365-2376.
10. Sherding R y col., Primary hypoparathyroidism in the dog. JAVMA, 1980; 176: 439.
11. Bush W, Kimmel S. Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. JAVMA, 2001; 219: 1732-1734.
12. Hansen B. Disorders of magnesium. En: Dibartola S. Fluid therapy in small animal practice. 2° edición. Elsevier. Philadelphia, 2000: 175.
13. Ruopp J. Primary hypoparathyroidism in a cat complicated by suspect iatrogenic calcinosis cutis. J Am Ani Hosp Asocc, 2001; 37: 370.
14. Schaer M, Jinn P. Severe calcinosis cutis associated with treatment to hypoparathyroidism in a dog. J Am Ani Hosp Asocc, 2001; 37: 364-369.

# Caso clínico: Pénfigo foliáceo inducido por drogas; un caso asociado a solución tópica.

Case report: *Pemphigus foliaceus induced by topical drugs.*

**Rodrigo Frávega** <sup>1</sup> MV, **Joaquín Illanes** <sup>2</sup> MV, **Danisa Royo** <sup>3</sup> MV.

Recibido : 04 Mayo 2012.

Aprobado : 01 Junio 2012.

## Resumen

Se describe un caso de Pénfigo foliáceo (PF) asociado a drogas. La principal sospecha fue un agente de uso tópico. La adecuada respuesta a la suspensión del producto y la rápida interrupción de la terapia inmunosupresora, aumentó la sospecha de PF inducido y no gatillado por drogas. Además, se discuten los criterios utilizados para caracterizar este caso. Según la revisión realizada, éste sería el segundo artículo publicado de PF inducido por una solución tópica. No se logró obtener detalles de la solución utilizada.

**Palabras claves:** Pénfigo, farmacodermia, dermatopatía.

## Abstract

*A case of pemphigus foliaceus (PF) associated to drugs is presented. The main suspect was the use of a topical agent. The proper response to the discontinuation of the drug and the fast interruption of the immunosuppressive therapy increased the suspicion of PF induced, but not triggered by drugs. Furthermore, we discuss the criteria that was used to characterize this case. According to the revised literature, this would be the second published article of PF induced by a topical solution. It was not possible to obtain detailed of the solution used.*

**Keywords:** *Pemphigus, pharmacodermia. skin disease.*

## Introducción

Pénfigo foliáceo (PF) es la forma más frecuente del Complejo Pénfigo en animales pequeños y la dermatosis autoinmune más común.<sup>1,3</sup> Aunque se ha reconocido desde 1977, la información respecto a la enfermedad se limita a reportes de casos.<sup>4,9</sup> Se han realizado pocos estudios para caracterizar la enfermedad y los resultados de los tratamientos.<sup>8,11</sup> El PF puede suceder de forma espontánea, secundario a fármacos, o relacionado a neoplasias.<sup>12,14</sup> Todas las formas de este complejo comparten la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas desmosomales que anclan a los queratinocitos<sup>15,18</sup>, resultando en pérdida de la adhesión entre estos. En el PF, esta pérdida de adhesión conlleva a la formación de vesículas y pústulas subcórneas o intraespinosas<sup>19</sup>, las cuales son transitorias y progresan hacia la formación de costras.<sup>9</sup> La mayoría de los pacientes tienen lesiones en el rostro, plano nasal, área auricular y, en un tercio de los casos, pueden hallarse lesiones en los cojinete plantares.<sup>8,9</sup> Las lesiones pueden ser localizadas o generalizadas.<sup>8,9,19</sup> En la actualidad,

el diagnóstico se basa en la historia, signos clínicos y la presencia de células acantolíticas en la biopsia cutánea; su manejo se basa en la inmunosupresión.<sup>3</sup>

En medicina humana, la inducción de PF por drogas es una entidad bastante reconocida<sup>20, 21</sup>, pero los reportes en perros son escasos.<sup>12, 13, 22</sup> De estos, la mayoría se asocian a medicaciones sistémicas y existe sólo un artículo publicado hasta la fecha que evidencia la aparición de PF asociado a una droga de uso tópico.<sup>23</sup> A continuación, se presenta un caso de PF con un probable origen en la administración de un champú, destacando su enfoque terapéutico y diagnóstico.

## Caso clínico

Se presenta a la consulta del Hospital Veterinario de Santiago, un canino macho, no gonadectomizado, de 1,5 años y 24 kilos de raza Bulldog Inglés. El motivo de consulta correspondió a inflamación de oídos, lesiones en cabeza y dorso,

<sup>1</sup> Residente segundo año, Hospital Veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Medicina Interna, Hospital Veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Dermatología, Hospital Veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

sumado a lamido de extremidades y claudicación. Los signos clínicos comenzaron siete días previos a la consulta con malestar auricular; luego, se desarrollaron lesiones cutáneas y aparece prurito en los miembros, lo que en las últimas horas se complica con anorexia y letargia. Al comienzo del cuadro, se diagnosticó en otro centro veterinario otitis externa, sin factor primario determinado, donde se estableció tratamiento tópico en ambos oídos con una solución de limpieza (ácido acético 2% y ácido bórico 2%) y otra solución antiséptica y antiinflamatoria (gentamicina, clotrimazol y betametazona), con respuesta favorable. No se habían realizado tratamientos ni vacunaciones en el último mes, sólo la aplicación de un baño con un champú comercial que precedió la aparición de los signos.

Al examen físico, el paciente presentó eritema auricular, lesiones erosivas, costrosas distribuidas en parches coalescentes en dorso, abdomen, cabeza y pododermatitis (Figura 1), asociado a fiebre (39,9°C). El paciente convive con otro canino adulto sin signos, ambos con correcto manejo sanitario y no se presentan lesiones en las personas del hogar. En relación a los hallazgos semiológicos y anamnésicos, se postularon como diagnósticos diferenciales: pioderma superficial secundario a una dermatitis por contacto, demodicosis juvenil generalizada y/o pénfigo foliáceo.

**Figura 1.** Lesiones cutáneas que motivaron la consulta. Note el patrón coalescente de estas heridas erosivo-costrosas.



El raspado cutáneo descartó la presencia de *Demodex canis* y la citología confirmó un pioderma, demostrando abundantes polimorfonucleares, cocáceas Gram-positivo y bacilos Gram-negativo (Tabla 1). El perfil bioquímico reveló como anormalidad una hipoalbuminemia de 2,4 g/dl (rango, 2,8-3,6 g/dl) y el hemograma una leucocitosis de 38.330 cel/μl (rango, 5.500-13.500 cel/μl), neutrófilos segmentados en 32.172 cel/μl (rango, 4.100-9.300 cel/μl), linfocitosis de 4.596 cel/μl (rango, 1.300-3.900) y monocitosis de 1925 cel/μl (rango, 80-850 cel/μl).

**Tabla 1.** Resultados del examen microbiológico y citológico.

Análisis	Resultado
Células epiteliales	Regular cantidad
Polimorfonucleares	Abundante cantidad
Cocáceas Gram positivo	Regular cantidad
Bacilos Gram negativo	Escasa cantidad
Bacilos Gram positivo	No se observa
Fusobacterias	No se observa
Demodex adultos o larvas	No se observa
Hongos	No se observa

Dra. Danisa Royo.

El paciente se hospitalizó para un apropiado manejo del foco infeccioso y la realización de otros análisis para un congruente diagnóstico. La prescripción médica se resume en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Resumen de la prescripción médica para el paciente desde el ingreso a hospital.

Prescripción	Posología
Tramadol	3 mg/kg cada 8 horas
Amoxicilina + Ácido clavulánico	20 mg/kg cada 12 horas
Curaciones clorhexidina + tricotomía	0,05% cada 12 horas
Solución salina NaCl 0,9%	3 ml/kg/hr
Alimento húmedo + extruído	790 kCal/día
Diazepam	0,4 mg/kg p/c curación
Fentanilo	0,005 mg/kg p/c curación

A las 24 horas del ingreso, el paciente mantuvo temperaturas normales, buen ánimo y apetito. Para continuar con el descarte de los diferenciales, se realizó una biopsia incisional y una nueva citología para evaluar la respuesta del pioderma a la terapia (Tabla 3). Debido a la adecuada evolución del paciente, se le dio el alta con la misma prescripción por vía oral, sumado a baños con Clorhexidina 3% dos veces por semana. El análisis histopatológico confirmó la sospecha de Pénfigo foliáceo y la citología anunció una adecuada respuesta de la infección secundaria. En el control de la semana siguiente,

el paciente se mostró de buen ánimo, con lesiones menos exudativas y de menor tamaño, sin otitis ni pododermatitis. Consecuentemente, se decidió agregar prednisona (1 mg/kg cada 12 horas) a la prescripción inicial.

Una semana después, las lesiones se habían reducido en, al menos, un 50% y no se

evidenciaron reacciones adversas a la terapia. A la semana siguiente, se comenzó a reducir la dosis de prednisona (Tabla 4) para luego obtener una citología (sin signos de infección) por lo cual se descontinuó el antimicrobiano y la solución antiséptica. Cuatro semanas después el paciente fue dado de alta. Al control telefónico de seis meses, el paciente se encontraba aún en remisión.

**Tabla 3.** Resumen del segundo análisis citológico y la histopatología.

Ánálisis	Resultado
Células epiteliales	Escasa cantidad
Polimorfonucleares	Regular cantidad
Cocáceas Gram positivo	Escasa cantidad
Bacilos Gram negativo	No se observa
Bacilos Gram positivo	No se observa
Fusobacterias	No se observa
Hongos	No se observa
Biopsia incisional	Resultado
Histopatología (Laboratorio Citovet)	Epidermis con zonas de separación de queratinocitos y formación de vesículas intraepidérmicas subcórneas, focos de neutrófilos y células acantolíticas.

**Tabla 4.** Protocolo de la terapia inmunosupresora establecida con prednisona

Semana 1	1 mg/kg cada 12 horas
Semana 2	1 mg/kg cada 12 horas
Semana 3	1 mg/kg cada 24 horas
Semana 4	0,5 mg/kg cada 24 horas
Semana 5	0,5 mg/kg cada 48 horas

**Figura 2.** Fotografía del paciente una semana luego de comenzada la terapia con prednisona.



## Discusión

Se han descrito las características clínicas, el abordaje diagnóstico y terapéutico de un caso de PF asociado a la aplicación de un champú de limpieza convencional. Los análisis de todos los parámetros evaluados en este caso determinan un diagnóstico de PF, según los estándares actuales.<sup>3,19</sup> El rápido comienzo en la mejoría de las lesiones, incluso antes del comienzo de la corticoterapia, hace pensar en un PF secundario. Debido a que no hubo tratamientos previos con medicamentos sistémicos, ni sospecha de cáncer, se postuló como principal sospechoso a la aplicación de este baño, el cual precedió a la aparición de los signos.

Hasta la fecha, se han reportado muy pocos casos de PF asociado a drogas<sup>12, 13, 22</sup>, en los cuales la vía de exposición era siempre sistémica. Sin embargo, Oberkirchner y col 23 publican una serie de 22 casos de PF asociado a la administración de un fármaco tópico, la única publicación que anuncia este suceso. La mayoría de las drogas en cuestión tienen un grupo Thiol (SH) o moléculas liberadoras de éste.<sup>19, 21, 24</sup> Algunas drogas sin grupos SH, pero con Sulfuro como las penicilinas y cefalosporinas, pueden experimentar transformaciones metabólicas a grupos SH, y también han sido asociadas a PF.<sup>20, 21, 24</sup>

El principal mecanismo propuesto que explicaría

esta asociación consiste en que estos grupos SH se unen a la membrana celular y cambian la estructura de las proteínas de membrana, gatillando la formación de anticuerpos.<sup>25</sup> Se han encontrado autoanticuerpos en la piel y el suero de personas con PF asociado a drogas, pero no en todos los casos.<sup>20, 26, 27, 28</sup> Esos anticuerpos reconocen antígenos idénticos a los del PF idiopático<sup>26</sup> y serían los principales implicados en la patogénesis de la enfermedad. Se desconocen los componentes químicos del agente tópico implicado en este caso. No obstante, en el trabajo de Oberkirchner y col<sup>23</sup> no analiza la composición del agente, sugiriendo que, hasta el momento, las características químicas no son parte fundamental del PF asociado a drogas, y su nexo aún necesita mayor evidencia. Además, esta enfermedad también se ha asociado a fármacos sin grupos SH<sup>29</sup>.

Las personas con PF asociado a drogas pueden padecer los signos desde uno a dos días hasta 10 meses post exposición; las drogas con grupos SH pueden tener períodos de incubación muy largos.<sup>21, 24</sup> En este caso, la exposición al agente fue un día antes de la aparición de los primeros signos, lo cual hace posible que algún componente de este champú haya gatillado el cuadro.

En humanos, el PF asociado a drogas puede ser clasificado como "inducido por drogas", en el cual la interrupción en la administración del fármaco termina con los signos, o "gatillado por drogas", en el cual la droga estimula la enfermedad en un animal con una predisposición inherente.<sup>20</sup> No existe evidencia suficiente en medicina veterinaria para sustentar esta singularidad observada en dermatología humana. No obstante, los pocos casos reportados en la literatura describen este tipo de patrones. En un estudio de cuatro casos de PF asociado a drogas, dos pacientes presentaron remisión espontánea luego de tres semanas y tres meses de descontinuar la droga, respectivamente.

En los otros casos, fue necesaria la instauración de terapia inmunosupresora por seis a siete meses para remitir los signos.<sup>13</sup> En otro artículo, de 22 casos sólo cuatro requirieron inmunosupresión y el resto entró en remisión sólo con interrumpir el producto.<sup>23</sup> Esto hace suponer que en los casos de pacientes caninos también existen agentes inductores y otros gatilladores. En este caso es difícil hacer conjeturas, ya que se instauró la prednisona sin esperar tiempo suficiente como para observar una remisión espontánea. Además, la rápida remisión obtenida sin altas dosis de prednisona, apunta a un caso de PF inducido por drogas. Sin embargo, la presencia de lesiones generalizadas sin respuesta en una semana se ocupó como criterio para comenzar con el corticoide.

En este paciente, las lesiones se distribuían

por todo el cuerpo debido a que el champú se administró por toda la piel, lo que concuerda con lo publicado por Oberkirchner y col<sup>23</sup>, donde la mayoría de los perros presentaron lesiones asociadas a la región donde se administró el producto.

Las lesiones fueron casi en su totalidad costosas, la lesión más común en PF.<sup>8,9</sup> La evidencia de una infección bacteriana complicada, hizo necesaria la hospitalización. Alrededor del 25% de los caninos con PF se complican con piodermas y la mayoría asociado a *Staphylococcus intermedius*.<sup>3,9</sup> El paciente presentó abundantes cocáceas Gram-positivo y bacilos, lo que junto a lesiones generalizadas, explican el compromiso general y la sepsis. En este sentido, la hipoalbuminemia se atribuyó a la calidad de proteína de fase aguda negativa de la albúmina en casos de inflamación aguda sistémica<sup>30, 31</sup>, a la anorexia y, probablemente, a la exudación por parte de las lesiones cutáneas.

A pesar de que la presencia de bacilos en una citología de piel lesionada es indicación de cultivo y antibiograma<sup>32</sup>, la tardanza en la entrega del resultado de la tinción Gram y la condición inicial del paciente ameritó la administración precoz de un antibiótico con un espectro amplio y eficaz. Debido a la adecuada respuesta del paciente, se continuó con Amoxicilina-clavulánico hasta la remisión completa de la infección. Por lo tanto, el cultivo se justificaba sólo para mantenerse en los márgenes de un adecuado uso de antimicrobianos en orden a no seguir favoreciendo la resistencia bacteriana.

Según la revisión de la literatura, este es el segundo artículo reportado de PF asociado a un producto tópico. Considerando el bajo valor de evidencia que generan estas dos publicaciones, es meritorio cuestionar la asociación entre esta enfermedad y la aplicación de productos tópicos. Por lo cual, en esta discusión se pretendió argumentar dicha asociación con la mayor cantidad de referencias. Sin embargo, a pesar de la intención de los autores por mostrar la mayor cantidad de datos que apoyen esta relación causa-efecto, estos reportes siguen siendo especulativos y es muy importante seguir acumulando evidencia, sobre todo, a través de estudios retrospectivos con mayor número de pacientes o, mejor aún, con estudios aleatorios, ciegos y controlados por placebo. Hasta el momento, el PF asociado a drogas se describe en los textos de dermatología de animales pequeños sólo sustentándose en la contundente evidencia existente en personas y las escasas publicaciones en medicina veterinaria; el PF asociado a agentes tópicos aún no se formaliza en los textos.

## Referencias bibliográficas

1. Wemer LL, Brown KA, Halliwell RE. Diagnosis of autoimmune skin disease in the dogs: correlation between histopathologic, direct immunofluorescent and clinical findings. *Vet Immunol Immunopathol*; 1983, 5: 47-64.
2. Carlotti DN. Autoimmune mediated skin diseases. *J Small Anim Pract*; 1989, 30:223-227.
3. Olivry T. A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I – Superficial pemphigus. *Vet Dermatol*; 2006, 17: 291-305.
4. Halliwell RE, Goldschmidt MH. Pemphigus foliaceus in the canine: a case report and discussion. *J Am Anim Hosp Assoc*; 1977, 13: 431-436.
5. Noxon JO, Myers RK. Pemphigus foliaceus in two Shetland sheep-dog littermates. *J Am Vet Med Assoc*; 1989; 194: 145-146.
6. McEwan NA, McNeil PE, Kirkham D. Pemphigus foliaceus: a report of two cases in the dog. *J Small Anim Pract*; 1986, 27: 567-575.
7. Garman RH, Tompsett JW. A pemphigus foliaceus-like disease in the dog: a case report; 1978, 14: 585-588.
8. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA. Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases; 1985, 186: 59-66.
9. Mueller RS, Krebs I, Power HT, Fieseler KV. Pemphigus foliaceus in 91 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*; 2006, 42: 189-196.
10. Gomez SM, Morris DO, Goldschmidt MH. Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-2000). *J Am Vet Med Assoc*; 2004, 224: 1312-1316.
11. Olivry T, Bergvall KA, Atlee VA. Prolonged remission after immunosuppressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol*; 2004, 15: 245-252.
12. Noli C, Koeman JP, Willemse T. A retrospective evaluation of adverse reactions to Trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Vet Q*; 1995, 17: 123-128.
13. White SD, Carlotti DN, Pin D. Putative drug-related pemphigus foliaceus in four dogs. *Vet Dermatol*; 2002, 13: 195-202.
14. Turek MM. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Vet Dermatol*; 2003, 14: 279-296.
15. Olivry T, Joubreh S, Dunston SM. Desmoglein-3 is a target autoantigen in spontaneous canine pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*; 2003, 12: 198-203.
16. Nishifuji K, Olivry T, Ishii K, Iwasaki T, Amagai M. IgG autoantibodies directed against desmoglein 3 cause dissociation of keratinocytes in canine pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus. *Vet Immunol Immunopathol*; 2007, 117: 209-221.
17. Olivry T, Dunston SM, Walker RH, Alhaidari Z. Investigations on the nature and pathogenicity of circulating antikeratinocyte antibodies in dogs with pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol*; 2008, 20: 42-50.
18. Yabuzoe A, Shimizu A, Nishifuji K, Momoi Y, Ishiko A, Iwasaki T. Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocytes. *Vet Immunol Immunopathol*; 2009, 127: 57-64.
19. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the Staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med*; 2006, 355: 1800-1810.
20. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced vs drug-triggered pemphigus. *Dermatologica*; 1991, 182: 207-210.
21. Brenner S, Wolf R, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. I. a survey. *Clin Dermatol*; 1993, 11: 501-505.
22. Medleau L, Shanley KJ, Rakich PM, Goldschmidt MH. Trimethoprim-sulfonamide-associated drug eruptions in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*; 1996, 26: 305-311.
23. Oberkirchner U, Linder KE, Dunston S, Bizicova P, Olivry T. Metaflumizone-amitraz (Promeris)- associated pustular acantholytic dermatitis in 22 dogs: evidence suggests contact drug-triggered pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol*; 2011, 22: 436-448.
24. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*; 1998, 16: 393-397.
25. Wolf R, Ruocco V. Gaining more insight into the pathomechanisms of Thiol-induced acantholysis. *Med Hypotheses*; 1997, 48: 107-110.
26. Korman NJ, Eyre RW, Zone J, Stanley JL. Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol*; 1991, 96: 273-276.
27. Brenner S, Bialy-Golan A, Anhalt GJ. Recognition of pemphigus antigens in drug-induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol*; 1997, 36: 919-923.
28. Ruocco V, de Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigation. *Clin Dermatol*; 1993, 11: 507-511.
29. De Angelis E, Lombardi ML, Grassi M, Ruocco V. Enalapril: a powerful in vitro non-thiol acantholytic agent. *Inter J Dermatol*; 1992, 31: 722-724.

30. Eckersall PD. Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Comp Haematol Int*; 1995, 5: 93-97.

31. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J*; 2004, 168: 28-40.

32. Medleau L, Hnilica KA. Small animal dermatology: a color atlas and therapeutic guide. 2<sup>a</sup> edición. WB Saunders. St Louis, 2006: 16-17.

# Revisión : Entendiendo el Shock Séptico.

## Review: Understanding the septic shock.

Juan Francisco González <sup>1</sup> MV.

Recibido : 20 Mayo 2012.  
Aprobado : 05 Junio 2012.

Este artículo corresponde a una actualización de un extracto del capítulo 14 del libro "Medicina Intensiva en perros y gatos: Emergencias, Cuidados Críticos y Oncología". autorizado por el autor y el editor (año 2011: 872 p.). Por ello, las figuras y las referencias mencionadas en este artículo, pueden no aparecer en forma ordenada y continua. Para mayores detalles, pueden remitirse a:  
<http://www.alexbooks.cl/gonzalez-j-f-medicina-intensiva-en-perros-y-gatos/>

---

### Resumen

*Se entrega la actualización acerca del shock séptico que incluye la definición de términos, evaluación de los mecanismos íntimos de su desarrollo y la caracterización de sus fases.*

**Palabras claves** . Shock séptico, sepsis, SIRS, MODS.

### Summary

*Delivered the update on the septic shock that included the definition of terms, evaluation of the intimate mechanisms of development and characterization of its phases*

**Key words:** Septic shock, sepsis, SIRS, MODS.

---

### Introducción

Muchos de nosotros hemos sido testigos del agravamiento de pacientes que, aunque parecen sobrevivir al evento inicial, posteriormente desarrollan complicaciones no relacionadas claramente con la causa primaria y terminan muriendo. Parece que no basta con realizar una buena cirugía o una apropiada elección de antibióticos si el problema se trata de una infección intraabdominal importante, como en el caso de una piómetra o una peritonitis. Los pacientes más graves mueren hacia el final de la cirugía (mientras el cirujano coloca los últimos puntos del cierre cutáneo) o en el periodo postoperatorio temprano, especialmente durante la noche. Este fenómeno sigue ocurriendo en forma recurrente, a pesar de los actuales métodos de diagnóstico, anestesia y monitorización cardiovascular. La aparición de hipotensión, inconciencia, hipoxemia, anemia, neutropenia o neutrofilia, alteraciones de la coagulación, oliguria o ictericia –en pacientes que tenían un foco infeccioso o en los días sucesivos a un politraumatismo o hemorragia severa–, hizo pensar en algún proceso de origen sistémico que sobreviene luego de la noxa inicial y que parece ser una vía final común, independiente de la causa primaria de hospitalización. En el siglo XVIII se definía como una causa misteriosa de muerte. Durante la primera guerra mundial,

la aparición de sepsis luego de las heridas de balas era un hecho frecuente y muchas vidas lograron salvarse gracias al uso temprano de penicilina (año 1928). En la década de los 70 se publicó un primer trabajo sobre este fenómeno en medicina humana, denominándose falla orgánica múltiple, al conjunto de eventos que representan la disfunción de los órganos o sistemas más relevantes como consecuencia de una infección, trauma o quemaduras. En los siguientes años, los cuantiosos reportes clínicos e investigación en animales generaron una importante cantidad de nuevos conceptos y denominaciones que – por momentos – llevaron a una confusión conceptual del fenómeno de sepsis y el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS).

La sepsis y la MODS son una importante causa de morbilidad y mortalidad en humanos y animales, que demanda gran infraestructura hospitalaria y tiene costos muy elevados. En los EEUU, las muertes asociadas o influenciadas por sepsis llegan a > 100.000 por año. La sepsis se desarrolla en 750.000 personas cada año, de las cuales mueren más de 210.000.<sup>1</sup> En un gran reporte, se encontró que de 3.708 personas ingresadas a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 1.227 tenían infección demostrada y compromisos variables de los

<sup>1</sup> Profesor de Fisiología y Medicina Intensiva, Coordinador de Prácticas de Pregrado. Facultad de Cs. Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

órganos por disfunción secundaria. De los 1.227, 53% de ellos alcanzaron parámetros clínicos correspondientes a sepsis y el 47% restante desarrolló sepsis severa. De estos últimos, 17% desarrolló shock séptico con una tasa de mortalidad del 46%.<sup>2</sup> En otro reporte, de 1.101 pacientes admitidos a 99 UCI, 573 tenían signos asociados a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con una tasa de mortalidad de 26.5%.<sup>3</sup> Sólo 50 pacientes se consideraron sépticos, 23 con sepsis severa y 33 con shock séptico. Un 81.1% de estos últimos evolucionó hacia la muerte. Durante el tiempo de estadía del total de pacientes en las UCI (1.101), 130 nuevos pacientes entraron a la categoría de SIRS, 48 a la categoría de sepsis severa y 34 desarrollaron shock séptico. Si bien no existen estadísticas mundiales sobre la frecuencia de sepsis y MODS en perros y gatos, se presume que constituyen una causa común de muerte, que alcanza mayores tasas de mortalidad en comparación con el ser humano. Esto se debe a la menor disponibilidad de tecnología de apoyo avanzado de la función cardiovascular y respiratoria, además de los altos costos que conllevan un apropiado diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Según un reporte de casos clínicos atendidos en USA, se diagnosticó sepsis en 5-10% de todos los casos caninos y 1 a 5% de todos los casos felinos. La tasa de supervivencia fue de 25-50% en perros y 10-25% en gatos.<sup>4</sup> Un reporte realizado en el año 2010, informó que de 114 perros diagnosticados con sepsis, un 70% de los casos desarrolló.<sup>5</sup> De estos pacientes que desarrollaron MODS, un 25% presentó falla de un órgano o sistema. La falla cardiovascular, respiratoria o del sistema de coagulación se asoció a una mayor probabilidad de muerte. Para comprender estas estadísticas, se debe considerar, que muchos de los animales son llevados al servicio cuando se encuentran en estados relativamente descompensados con sepsis severa o shock séptico. La aplicación de quimioterapia anticancerosa, enfermedades virales que provocan inmunosupresión, como la leucemia felina, inmunodeficiencia felina o distemper canino, quemaduras, cualquier tipo de shock, politraumatismo, quemaduras, megaesófago, cirrosis hepática o diabetes mellitus descompensada –entre otras condiciones– son factores predisponentes para el desarrollo de sepsis. A diferencia de los animales, en el ser humano alrededor de un 75% de todos los casos de sepsis se observa en las personas hospitalizadas por otras causas iniciales distintas a sepsis.<sup>6</sup> En el animal hospitalizado, el uso frecuente de catéteres i.v., sondas uretrales permanentes, cirugía ortopédica con implantes o dispositivos intraabdominales o intratorácicos (p. ej., diálisis peritoneal, tubos de toracostomía) ha permitido una mayor incidencia de infecciones secundarias iatrogénicas que terminan, en algunas ocasiones,

en sepsis severa y shock séptico. Por otro lado, el creciente uso indiscriminado de antibióticos sin una adecuada orientación, criterio o selección de acuerdo a un antibiograma, ha permitido la aparición de resistencia bacteriana que hace algunos años atrás se había pronosticado y que actualmente provoca fallas terapéuticas inimaginables o no sospechadas. El autor ha reportado –recientemente– el primer caso en el mundo, diagnosticado y tratado de sepsis en un gato debido a *Paracoccidioides brasiliensis*.<sup>7</sup> Esta es una micosis sistémica conocida antiguamente como blastomicosis sudamericana. El gato desarrolló anorexia, neutropenia, fiebre ondulante, nistagmo, hipopion, parálisis facial, ceguera parcial y una relación proteinuria:creatinuria sobre 2.0, especialmente hacia el final de su vida. El análisis del fluido cerebroespinal demostró pleocitosis neutrofílica, proteína aumentada y presencia de levaduras e hifas tabicadas características de este hongo. El uso de anfotericina B al inicio del tratamiento y la terapia prolongada con fluconazol oral, mantuvo al paciente en buenas condiciones, falleciendo al 5to año de tratamiento debido a insuficiencia renal crónica.

### **SIRS, MODS, SEPSIS, SHOCK, SHOCK SÉPTICO: definiciones y aclaraciones**

La existencia de varios términos ha llevado a la confusión que, afortunadamente, fue aclarada en la Conferencia de Consenso entre la Sociedad Americana de Terapia Intensiva y la Asociación Americana de Enfermedades del Tórax, realizada en 1991.<sup>8</sup> En esta conferencia se definieron algunos términos y se postularon algunos requisitos necesarios para la clasificación de pacientes, según la presentación de signos y hallazgos de laboratorio, determinando la gravedad y la necesidad de algunos tratamientos específicos. Esto requiere de medidas básicas, como la determinación de la frecuencia cardíaca y respiratoria, medición de la presión arterial, medición de la temperatura corporal, realización de un leucograma, sumadas a la impresión clínica del estado general del paciente. La tabla 1, muestra las definiciones adaptadas para perros y gatos derivadas de esta conferencia con algunas modificaciones hechas en estos últimos años para el ser humano.<sup>9</sup> Si bien estas precisiones han sido de gran utilidad y son sensibles, muchas veces carecen de gran especificidad, debido a que son compartidas con muchas otras entidades patológicas, y, por lo demás, no ayudan a una adecuada comprensión de los fenómenos fisiopatológicos involucrados. Aun así, ofrecen una gran objetivización del cuadro clínico, permiten comparaciones entre estudios clínicos y se usan cada vez con más frecuencia en todo el mundo. Sin embargo, las actuales definiciones propuestas para sepsis y shock séptico no permiten una

buenas estadificaciones de la enfermedad y no ayudan a establecer un claro pronóstico dentro de cada condición. Todas estas definiciones fueron revisadas en el año 2001 por una nueva conferencia auspiciada por la Sociedad Europea de Medicina en Cuidados Intensivos (ESICM), el Colegio Americano de Médicos Especialistas del Tórax (ACCP), la Sociedad Americana Torácica (ATS) y la Sociedad de Infección Quirúrgica (SIS).<sup>10</sup> Luego de la división en cinco grupos de trabajo (signos y síntomas, marcadores celulares, citoquinas, microbiología y parámetros de coagulación), no se encontró evidencia suficiente para sugerir cambios importantes derivados de la primera conferencia realizada

en 1991. Sólo se sugirió adaptar el modelo PIRO para los años futuros. Este modelo ha intentado clasificar o categorizar a pacientes de alto riesgo para poder establecer un pronóstico. El modelo hipotético **PIRO** (P: predisposición; I: infección o insulto; R: respuesta del sujeto; O: disfunción de órganos) reúne datos y variables en relación a la predisposición y la respuesta del individuo a la infección (polimorfismo de citoquinas, receptores, actividad leucocitaria, condiciones premorbidas, etc.) a través de la interpretación de los exámenes de laboratorio, el tipo y la extensión de la infección y la magnitud del compromiso multiorgánico.<sup>11</sup> Este modelo ha tenido una buena aceptación mundial, aunque debe seguir siendo evaluado.

**Tabla 1.** Definiciones propuestas para perros y gatos, adaptadas de los criterios diagnósticos derivados de la Conferencia de Consenso entre la Sociedad Americana de Terapia Intensiva y la Asociación Americana de Enfermedades del Tórax, Chicago, 1991, con algunas modificaciones sugeridas en la actualidad.

<b>Colonización:</b> aislamiento o presencia de microorganismos en una superficie epitelial o mucosa.	
<b>Infección:</b> fenómeno caracterizado por la invasión de microorganismos o toxinas en tejidos del huésped que son normalmente estériles.	
<b>Bacteremia:</b> presencia de bacterias en la circulación sanguínea demostrada a través de hemocultivos seriados.	
<b>Toxemia:</b> presencia de endo o exotoxinas bacterianas en la sangre.	
<b>Septicemia:</b> término antiguo en desuso. Indica la presencia en la sangre de microorganismos o sus toxinas.	
<b>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):</b> conjunto de signos producto de la respuesta inflamatoria amplificada del organismo a una variedad de noxas, como infecciones, traumas, quemaduras, hipovolemia severa, pancreatitis, neoplasia diseminada, etc. Debe incluir, al menos, 2 de los siguientes eventos:	
Temperatura (oC) perro: < 38 o > 39; gato: < 37.8 o > 39,7	
Frecuencia cardíaca perro: > 120 lpm; gato: < 140 lpm o > 225 lpm	
Frecuencia respiratoria perro: > 20 respiraciones/min; gato: > 40 respiraciones/min	
Leucocitos/µL perro: < 5.000 o > 18.000; gato: < 5.000 o > 19.000	
	> 3 a 5% de neutrófilos en banda (algunos llaman a este fenómeno como bandemia).
<b>Sepsis:</b> SIRS a cualquier infección causada por bacterias (causa más común), hongos, virus o parásitos.	
<b>Sepsis severa:</b> sepsis asociada con disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Las manifestaciones clínicas pueden incluir acidosis láctica, oliguria, hipoxemia o un estado mental alterado.	
<b>Shock séptico:</b> sepsis severa con hipotensión (presión sistólica < 90 mm Hg) a pesar de una adecuada administración de fluidos i.v. Los pacientes necesitan de drogas inotrópicas o vasopresores para mantener una adecuada presión sanguínea. En el ser humano, también puede sospecharse si la presión sistólica declina 40 mm Hg o más en comparación con la presión arterial base, en ausencia de otra causa conocida de hipotensión. Algunos aclaran esta definición y la redefinen como: sepsis con hipotensión que dura al menos una hora a pesar de una fluidoterapia adecuada o necesidad de vasopresores para mantener una presión sistólica ≥ 90 mm Hg o una presión arterial media de ≥ 70 mm Hg.	
<b>Shock séptico refractario:</b> algunos definen esta condición como el shock séptico que se mantiene por más de una hora a pesar del uso correcto de fluidos o drogas vasopresoras.	
<b>Síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS):</b> presencia de una función de órganos alterada que no puede ser normalizada por sí sola y que requiere de intervenciones terapéuticas para mantener la homeostasis. Puede ser consecuencia de una sepsis mal diagnosticada o mal tratada o secundaria a un SIRS de otro origen (no infeccioso). Las manifestaciones pueden incluir –simultánea o secuencialmente– alteraciones en la función cardiovascular, pulmonar, hepática, renal, neurológica, gastrointestinal o del sistema de coagulación. En el ser humano, los primeros órganos que falla son los pulmones, seguidos por disfunción hepática e intestinal y posteriormente insuficiencia renal, hematológica y miocárdica. Todos estos cambios secuenciales suponen que el paciente ha estado hospitalizado y monitorizado en la UTI entre 2 días a 3 semanas y que no sufre de compromiso preexistente de alguna función que desencadene la insuficiencia de un órgano en forma temprana.	
<b>Insuficiencia corticosteroide relacionada a enfermedad crítica (CIRCI):</b> Inadecuada actividad corticoadrenal en pacientes gravemente enfermos. Esta condición debería sospecharse cuando la hipotensión no es corregida por la administración de fluidos.	

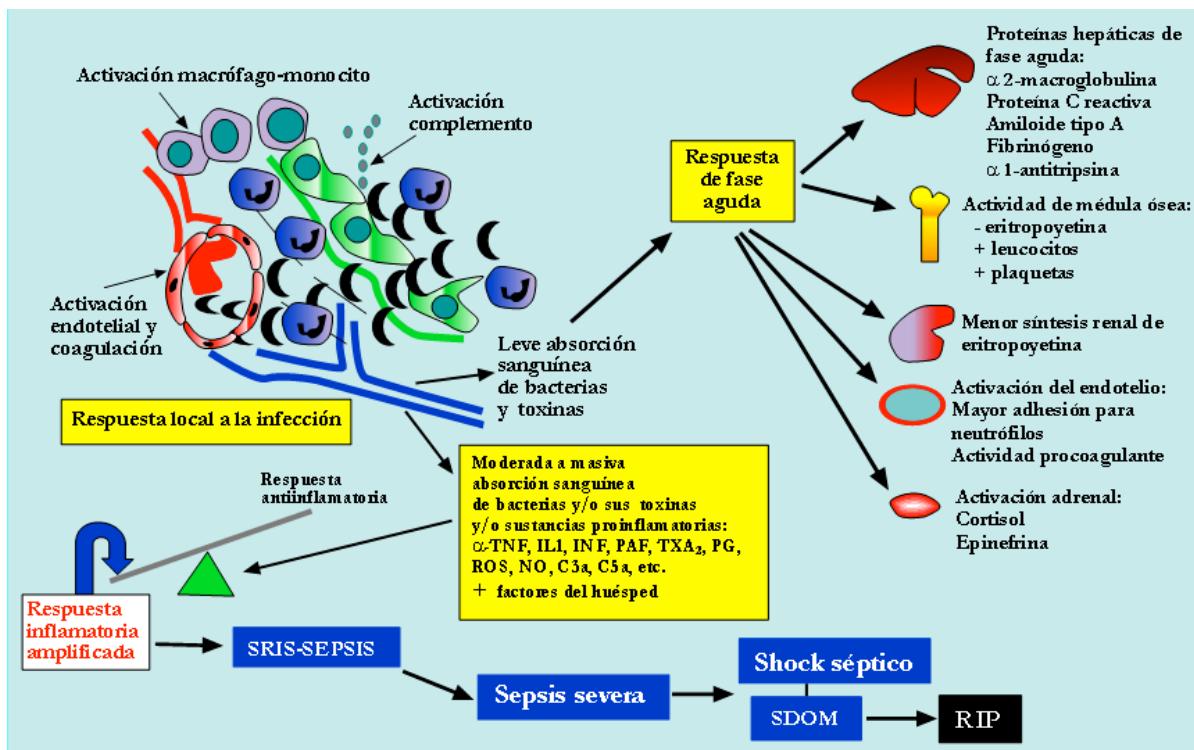
## Inmunopatología de la sepsis

La infección bacteriana produce una serie de efectos en el huésped, local y sistémicamente. Estos eventos también pueden ser iniciados por causas no infecciosas, como trauma, cirugías extensas, quemaduras, hipoperfusión-isquemia-reperfusión severa (p. ej., shock hipovolémico) e inflamación "estéril", tal como ocurre en la pancreatitis aguda. La respuesta local del huésped se conoce como inflamación tisular y se caracteriza por los signos tradicionalmente enseñados de dolor, rubor, calor, tumor y pérdida relativa de la función. Estos fenómenos son producidos por diversas sustancias proinflamatorias activadas directamente o liberadas por el tejido dañado y por los leucocitos polimorfonucleares que migran hacia la zona afectada, tales como citoquinas, eicosanoides, factor activador de plaquetas, sistema del complemento, etc. Toda esta respuesta está diseñada para controlar y eliminar los microorganismos infecciosos, destruir las células dañadas y promover la regeneración tisular. Posteriormente, el organismo comienza a controlar el proceso a través de citoquinas y otras sustancias con actividad antiinflamatoria, destinadas a suprimir localmente la función de los fagocitos mononucleares y la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Cuando las bacterias o sus toxinas no son controladas eficientemente, debido a factores dependientes del huésped o de la severidad de la infección, comienzan a colonizar el torrente sanguíneo y con ello tienen acceso a órganos distantes, generando una respuesta sistémica inicial. Además, la absorción sanguínea de los mediadores inflamatorios y antiinflamatorios contribuye importantemente al desarrollo de esta respuesta. Si este proceso es leve y controlado, se considera como beneficioso, ya que puede ayudar al reclutamiento de neutrófilos, linfocitos, plaquetas y factores de coagulación hacia el foco infeccioso, lo que permite un control más eficiente de la infección. Cuando el paciente pierde el control de esta respuesta, sobreviene un cuadro inflamatorio sistémico amplificado y se desarrolla sepsis que puede evolucionar con el tiempo a sepsis severa, shock séptico y MODS (figura 2). Sin embargo, la respuesta séptica inflamatoria puede evolucionar tempranamente o fluctuar en el transcurso del tiempo hacia una inmunosupresión severa derivada de una respuesta antiinflamatoria severa, lo que favorece la mantención de la primoinfección o el desarrollo de nuevas infecciones (ver más adelante). La evolución hacia sepsis severa y MODS depende de factores tales como la severidad de la lesión, la capacidad de reserva orgánica, factores predisponentes o enfermedades preexistentes, latencia entre el inicio del cuadro y la terapia, el tipo de terapia (adecuada o no) y el número de complicaciones desarrolladas.<sup>12,13</sup>

## Alteraciones hemodinámicas observadas en la sepsis y en el shock séptico

La sepsis se caracteriza por presentar una particular variación en los parámetros hemodinámicos que la distinguen de los otros tipos de shock y disfunción cardiocirculatoria. A diferencia de la vasoconstricción observada comúnmente –como compensación a la hipotensión debida a la disminución del volumen intravascular o del gasto cardíaco ( $Q_T$ )– la sepsis severa y el shock séptico se caracterizan por presentar un tono vasomotor disminuido como una de las causas importantes de hipotensión. Este estado de vasodilatación primaria se suma a la depresión inotrópica y a la hipovolemia observada en la mayoría de los pacientes con sepsis severa. Suponiendo la ausencia de disfunción cardiovascular y adrenal previa, la hipotensión observada en la sepsis severa es producto de una combinación de vasodilatación, inotropismo deprimido e hipovolemia. Desde un punto de vista hemodinámico la sepsis puede inducir un shock de tipo distributivo y metabólico. Distributivo, debido a que se produce vasodilatación y acumulación de la volemia en las venas. Metabólico, debido a que hay alteraciones en el aprovechamiento intracelular del oxígeno.<sup>14,15</sup> Para un mayor análisis sobre las características hemodinámicas y el diagnóstico diferencial de todos los tipos de shock, remítase al capítulo "Diagnóstico y tratamiento del shock séptico".

Aunque la vasodilatación no es un fenómeno exclusivo de la sepsis severa, es un fenómeno predominante, primario y de aparición temprana. La disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) contribuye importantemente a la hipotensión y al shock. La pérdida del tono vasomotor se observa principalmente en las arteriolas y en los grandes vasos de capacitancia. Ubicados a continuación de los lechos capilares, los vasos de capacitancia distal (vénulas y pequeñas venas colectoras) determinan el volumen global de sangre secuestrada a nivel del lecho esplácnico. El aumento en la capacitancia venosa incrementa el retorno venoso en las fases iniciales de la sepsis, la que, sumada a la vasodilatación arterial, contribuye a la mantención o al aumento en el  $Q_T$  y a la normalización de la presión arterial. Cuando el incremento en el  $Q_T$  no es capaz de compensar la disminución en la resistencia vascular sistémica, vuelve a desarrollarse hipotensión. Este fenómeno es característico de las fases compensadas del shock séptico (shock séptico temprano) y se puede reconocer como una hipotensión en presencia de un  $Q_T$  mantenido o elevado, a diferencia de los otros tipos de shock, caracterizados por una hipotensión con un  $Q_T$  bajo (shock hipovolémico o cardiogénico).<sup>16</sup> La vasodilatación sistémica y



**Figura 2.** Progresión hacia sepsis severa y síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) desde una respuesta inflamatoria local a microorganismos invasores (p. ej., bacterias), explicada –en parte– por la teoría clásica popularizada por Lewis Thomas. Una leve respuesta inflamatoria sistémica (p. ej., respuesta de fase aguda) puede ser beneficiosa en el control del cuadro infeccioso en desarrollo. Cuando la infección no es controlada eficientemente y se observa una sobrereactión proinflamatoria, el cuadro se generaliza y las bacterias y sus productos bacterianos –junto a la liberación de citoquinas, enzimas y proteínas derivadas de los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos) y del endotelio vascular– tienden a inducir en órganos distantes una respuesta inflamatoria conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o sepsis (SRIS por infección). A esta respuesta contribuye la sobreactivación a distancia del sistema del complemento y de la cascada de coagulación-plaquetas, el reclutamiento y adhesión de neutrófilos en diversos órganos y la mayor síntesis de citoquinas, eicosanoides, NO y ROS por diversas células. La respuesta antiinflamatoria concomitante (IL-4, IL-10, IL-13, PCR,  $\alpha$ 2-macroglobulina) se ve sobrepasada o puede en ocasiones predominar, generando inmunosupresión sistémica, sobreinfecciones y sepsis severa (ver figura 4). La hipoperfusión e hipoxia tisular resultante autoperpetúa el proceso, generando una mayor activación celular del sistema del complemento y coagulación, aumentando la liberación de eicosanoides, ROS y NO. Si se administra fluidoterapia en forma tardía, aumenta la formación de ROS que luego son barridos o liberados a la circulación general, lo que provoca una lesión por reperfusión en todo el organismo.  $\alpha$ -TNF= factor de necrosis tumoral alfa; IL1= interleuquina 1;  $\gamma$ -INF= interferón gama; PAF= factor activador de plaquetas; TXA<sub>2</sub>= tromboxano A-2; PG= prostaglandinas, ROS= especies reactivas derivadas del oxígeno; NO= óxido nítrico; C3a, C5a= anafilatoxinas (complemento); PCR= proteína C reactiva.

el aumento del  $Q_T$  provocan una serie de signos clínicos asociados a la sepsis severa en su fase inicial, conocida como fase hiperdinámica del shock séptico (ver capítulo sobre diagnóstico y tratamiento del shock séptico). Estos signos no son propios de los pacientes con sepsis, pero se presentan también en los animales con SIRS (politraumatizados, quemados, síndrome de reperfusión, etc.). Las causas de vasodilatación se relacionan más bien con los numerosos efectores humorales descritos anteriormente, especialmente las interleuquinas,  $\alpha$ -TNF, PGI<sub>2</sub>, PAF y NO. No obstante, el efecto final para la mayoría de las citoquinas parece ser el NO, lo cual es discutido ampliamente dentro de este capítulo (Figura 8). Además del efecto vasodilatador y de la

resistencia a los vasopresores como producto de la acción del NO, la permanente hiperpolarización de la membrana plasmática del músculo liso vascular –debido a la sobreactivación de los canales para potasio dependientes de ATP (KATP)– también es secundaria a otros fenómenos, tales como hipoxia prolongada, concentraciones de ATP disminuidas y altos niveles intracelulares de lactato e hidrógeno.<sup>17,18</sup> La hiperpolarización del músculo liso vascular inhibe la actividad de los canales para calcio activados por voltaje (de entrada), lo que reduce el calcio intracelular y la formación de puentes cruzados entre la actina-miosina y termina en relajación vascular (vasodilatación). La vasopresina (ADH o AVP) ha sido involucrada en la hipotensión observada en los pacientes

sépticos. La regulación del tono vascular ocurre a concentraciones superiores a las fisiológicas involucradas en la reabsorción de agua en los tubos colectores del riñón (10-200 pg/mL v/s 1-7 pg/mL). En los estados de shock hipovolémico, la vasopresina es liberada masivamente desde su almacenamiento en la neurohipófisis y contribuye precozmente a la mantención de la presión arterial. En la medida que el shock progresá y se prolonga en el tiempo (el barorreflejo y la osmoestimulación se hacen intensos), los niveles de vasopresina disminuyen debido al agotamiento en las vesículas almacenadas en la neurohipófisis. Esto provoca un desmedro en la capacidad del organismo para mantener una presión arterial adecuada. La administración exógena de vasopresina produce un incremento significativo en la presión arterial en pacientes con hipotensión refractaria a los vasopresores, debido a un prolongado shock hipovolémico, séptico, postcardiotomía y durante la resucitación cardiopulmonar, a pesar de que todos estos pacientes tienen niveles plasmáticos elevados de noradrenalina y angiotensina II. Estos efectos no son tan marcados en personas y animales normales y se relacionaría con los niveles bajos de vasopresina circulante y los efectos que esto provoca sobre el músculo vascular. Se postula que esta marcada sensibilidad a vasopresina en las condiciones descritas se debe a una gran cantidad de receptores para vasopresina (V1) disponibles –considere que los niveles circulantes de vasopresina son bajos– que se unen rápidamente a la hormona administrada exógenamente. Además, la disminuida función del sistema nervioso simpático en muchos pacientes con sepsis prolongada, permite una mayor respuesta a la vasopresina, junto con potenciar los efectos de la norepinefrina disponible en exceso en la sangre. Complementariamente, la vasopresina inactiva los  $K_{ATP}$  en el músculo vascular, permitiendo una disminución de la hiperpolarización de la membrana plasmática. Además, en un modelo de células mesangiales glomerulares de rata, la vasopresina disminuye la síntesis de las NOs tipo II que se presenta luego de la exposición a LPS e IL1, actividad que depende de la proteína cinasa C (PKC) y de la inhibición transcripcional de las NOs a cargo de la vasopresina. También es capaz de abolir parcialmente el incremento en las concentraciones de GMPc secundarias a la acción del NO y del péptido natriurético atrial, aumentando con esto el tono vasomotor.<sup>17,19,20,21</sup>

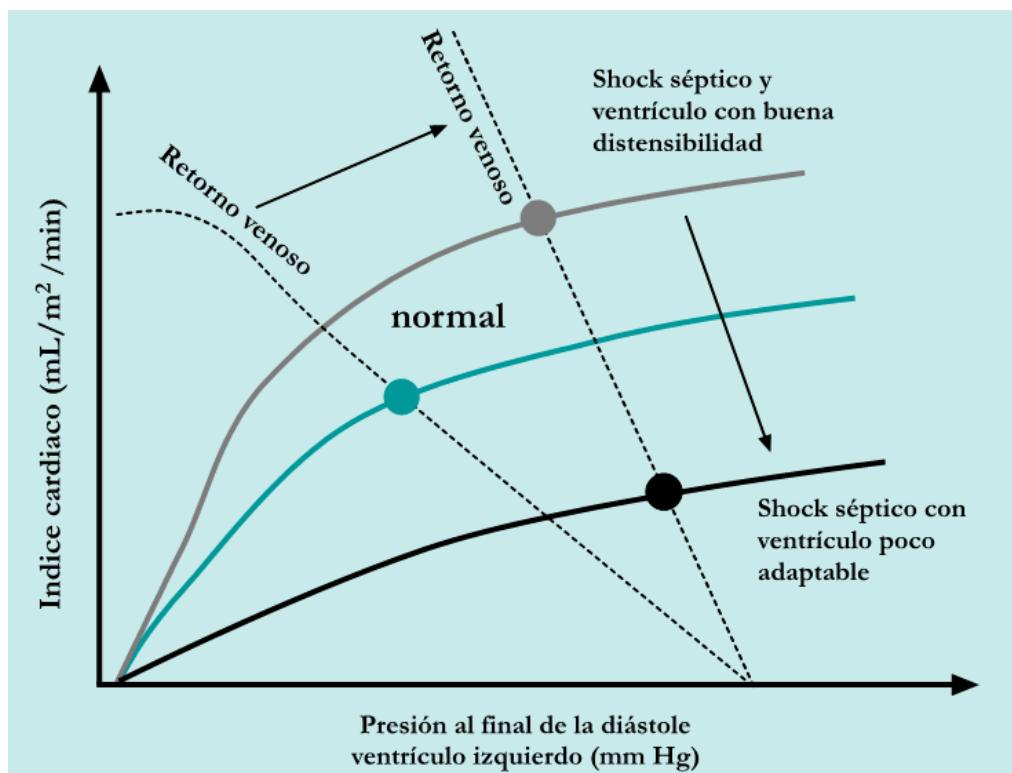
La mantención o el aumento en el  $Q_T$  característico de los estados iniciales de shock séptico se observan en la mayoría de los animales, siempre y cuando no existan otras condiciones capaces de alterar el rendimiento miocárdico o que provoquen un estado de hipovolemia y disminución del retorno venoso

significativa, como por ejemplo, cardiomiopatía dilatada, regurgitación mitral, deshidratación, hipertensión portal, etc. Paradójicamente, el inotropismo se encuentra deprimido en la mayoría de los pacientes humanos y animales con sepsis moderada a grave, mediada o no posiblemente por el NO producido sistémica y localmente por acción de las interleuquinas y el  $\alpha$ -TNF. La acción de estas citoquinas produciría un desacoplamiento mecánico de la actina-miosina y una alteración en la cinética del calcio sarcoplásmico. Si el NO tiene un efecto inotrópico negativo, todavía es un tema conflictivo; este actúa directamente a través de la nitrosilación de diversas enzimas y canales de membrana plasmática y de rianodina. Se ha prestado especial interés en el efecto *in vitro* e *in vivo* del  $\alpha$ -TNF sobre la contractibilidad miocárdica. La inducción de desacoplamiento excitación-contracción, alteración en la concentración de calcio, citotoxicidad directa, desensibilización  $\beta$ -adrenérgica e inducción de otros factores depresores han sido propuestos.<sup>22,23</sup> Adicionalmente a la vía mediada por el NO y sus discutidos efectos (recuerde que el  $\alpha$ -TNF induce la NO sintasa), el  $\alpha$ -TNF induciría un estado inotrópico negativo a través de la activación de la vía de la esfingomielinasa, provocando alteración en la disponibilidad de calcio citoplasmático e inducción de apoptosis de los cardiomocitos. La esfingomielinasa desdobra la esfingomielina (lípido de membranas celulares) a ceramida y fosforilcolina y, subsecuentemente, a esfingosina. La ceramida es un segundo mensajero que estimula el NF- $\kappa$ B (ver más atrás) y con ello la inducción de apoptosis en los cardiomocitos. La esfingosina induciría una alteración en la recirculación de calcio, inhibiendo los canales de rianodina y favoreciendo con ello un inotropismo negativo.<sup>24</sup> A pesar del inotropismo negativo, el  $Q_T$  se encuentra mantenido o elevado gracias al aumento del retorno venoso (aumento de la capacitancia venosa) y a la disminución en la poscarga (vasodilatación arterial). (Figura 9) Este aumento en el retorno venoso no provoca un aumento en la presión de la aurícula derecha (por lo menos inicialmente), lo que sugiere una mejoría en el rendimiento miocárdico, a pesar de una fracción de expulsión normal o disminuida.<sup>25</sup> Se ha demostrado que los pacientes humanos que desarrollan dilatación excéntrica del ventrículo izquierdo, una fracción de eyección disminuida y una reducción moderada de la resistencia vascular sistémica durante la sepsis severa, tienen un mejor pronóstico que aquellos que no demuestran cardiomegalia a la radiografía o ecocardiografía, que tengan una alta fracción de eyección o desarrollen una gran vasodilatación.<sup>26</sup> En los sobrevivientes, esta depresión del inotropismo se mantiene por siete a 14 días luego de la resolución de la sepsis, normalizándose por completo,

posteriormente. Esta dilatación (mayor volumen telediastólico) corresponde a la acomodación ventricular a la precarga aumentada y favorece el aumento del  $Q_T$ . En los pacientes que tienen o desarrollan una disfunción diastólica debido a un lusitropismo disminuido y a una rigidez miocárdica aumentada, el aumento compensatorio del  $Q_T$  no se produce –incluso puede disminuir– a pesar de tener una poscarga disminuida. Algunos piensan que esta disfunción diastólica temprana se debe a hipoxia miocárdica severa (baja perfusión coronaria), edema miocárdico, una demanda o consumo miocárdico de oxígeno por sobre la liberación de oxígeno, acción directa o indirecta de citoquinas o por estrés oxidativo asociado a los altos niveles de NO (nitrosilación y disminución de la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico). Sin embargo, la primera posibilidad no parece ser muy probable, de acuerdo a los numerosos estudios.<sup>27</sup> En un modelo de sepsis canina, los perfiles hemodinámicos y de rendimiento miocárdico fueron similares a los hallados en el ser humano, con un inotropismo negativo, dilatación ventricular izquierda, alto  $Q_T$  y una baja resistencia vascular sistémica.<sup>28</sup>

Cuando la compensación neurohormonal es insuficiente y falla en restablecer la condición hemodinámica normal, comienza a desarrollarse el shock séptico, es decir, la sepsis severa refractaria a la fluidoterapia.

En la medida en que la sepsis progresiva, se produce una peor distribución del flujo sanguíneo visceral y un mayor aumento de la permeabilidad vascular con acumulación de fluido en el espacio intersticial –fenómeno que sumado a otras complicaciones, como la pérdida de líquido asociado a la no ingesta de agua, vómitos, diarrea, derrames pleurales o peritoneales ricos en proteína–, disminuyen la volemia, presión oncótica y el retorno venoso, provocando una disminución del  $Q_T$  (sepsis con gasto cardíaco bajo) y shock hipovolémico/distributivo concomitante a la sepsis severa. Como se ha descrito anteriormente, la liberación masiva de efectores y citoquinas, la adhesión y reclutamiento de neutrófilos en el lecho capilar, la activación del sistema del complemento y la microtrombosis secundaria a la sobreactivación del sistema de coagulación, plaquetas y acúmulo de leucocitos



**Figura 9.** Variaciones hemodinámicas cardíacas durante el shock séptico. Al desarrollarse la sepsis, el aumento progresivo en la capacitancia venosa y el retorno venoso, junto a la disminución de la resistencia vascular arterial, permiten un aumento en el gasto cardíaco con una mayor presión y volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Si la función diastólica es adecuada, este shock con gasto cardíaco alto se puede mantener. Más tarde, entre otros factores que pueden disminuir el gasto cardíaco, el empeoramiento en la función diastólica (mayor rigidez) se asocia con un mal pronóstico.

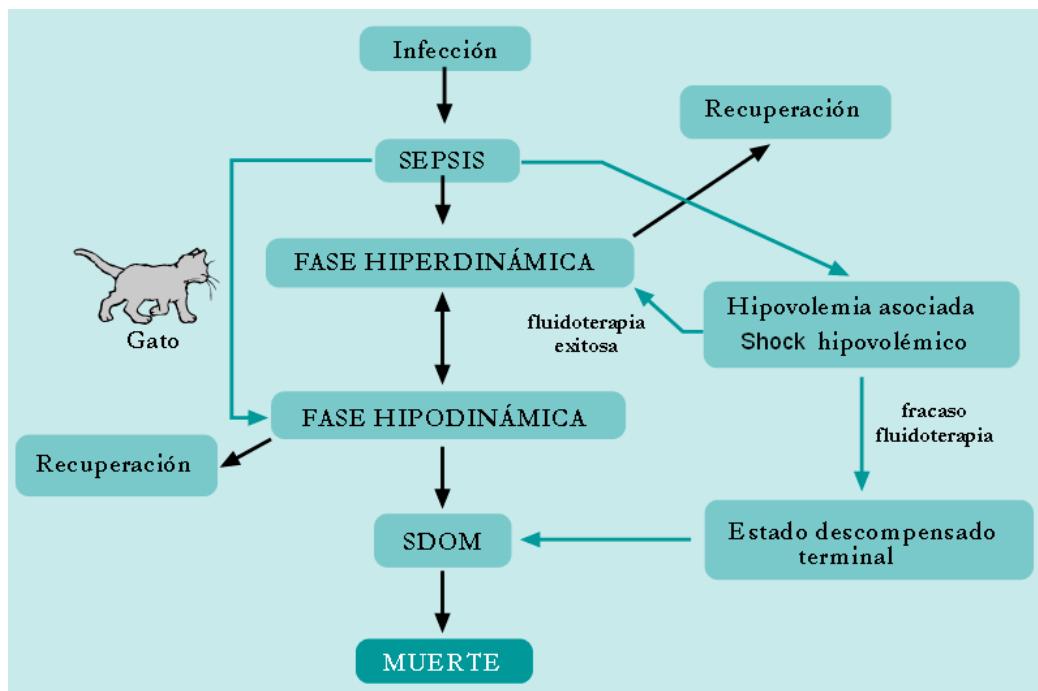
en la luz de los vasos sanguíneos, inducen una mayor vasodilatación arterial y de los vasos de capacitancia, aumento de la permeabilidad endotelial y una obstrucción microvascular visceral responsable de la mala perfusión y de la desigual distribución del flujo sanguíneo. Todo esto provoca una hipotensión refractaria a la fluidoterapia y una mayor hipoperfusión-isquemia de los órganos que, junto a la disminución en el  $Q_T$ , contribuyen al desarrollo del MODS. Esto da paso a una serie de signos clínicos similares a la fase descompensada del shock hipovolémico, propios de la fase hipodinámica del shock séptico (Figura 10).

Las compensaciones conocidas al presentarse una disminución de la volemia y el  $Q_T$  incluyen el aumento en la estimulación de los nervios simpáticos, liberación de adrenalina por la médula adrenal, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, liberación de vasopresina (ADH) por la neurohipófisis y liberación de cortisol por la corteza adrenal. Todos estos efectores neurohormonales están destinados a incrementar el inotropismo y cronotropismo cardíaco, aumento de la resistencia vascular sistémica (vasoconstricción por factores extrínsecos), retención de sodio y agua a nivel renal y mayor síntesis de proteínas y gluconeogénesis hepática. Además, la perfusión de cada órgano en particular está sujeta a dos tipos de mecanismos de autorregulación intrínseca del flujo sanguíneo. El primer tipo corresponde a la regulación metabólica, por la cual la baja presión de oxígeno asociada a los estados de hipoperfusión tisular provoca una relajación de la musculatura lisa vascular, disminuyendo la vasoconstricción mediada por las catecolaminas y la angiotensina II. Esta vasodilatación selectiva estaría inducida por la liberación local de NO, lactato,  $CO_2$ , hidrogeniones, potasio, histamina y adenosina. El segundo tipo corresponde a la autorregulación miógena. Esto consiste en que la distensión de la pared arteriolar induce una vasoconstricción refleja, fenómeno evidenciado durante la fase de restablecimiento de la volemia con fluidoterapia intensiva. El flujo cerebral y coronario es controlado principalmente a través de mecanismos intrínsecos, independiente de la presión arterial media (PAM) dentro de ciertos rangos, transformándose en los órganos preservados hasta los estados más avanzados del shock. Por ejemplo, el flujo sanguíneo cerebral aumenta cuando la  $PaCO_2$  es menor a 30 mm Hg y es autorregulado en humanos entre presiones arteriales de 50 a 150 mm Hg. El flujo coronario se regula gracias a la liberación de adenosina, bradiquininas, potasio, hidrogeniones y  $PGE_2$ . La presión de perfusión de un órgano está dada por la presión media arterial menos la presión media

venosa del mismo órgano (o presión intraórgano). La presión arterial media determina la perfusión de la mayoría de los órganos. La mínima presión media en la cual hay una adecuada perfusión cerebral, coronaria y renal se encuentra alrededor de los 60 mm Hg (80 mm Hg de presión sistólica). Bajo esto, los mecanismos de autorregulación intrínseca del flujo son insuficientes. En una primera etapa, conocida como fase compensada, se reestablece o incrementa el  $Q_T$  y la presión arterial tiende a la normalidad, acompañados de un estado hipermetabólico. Sin embargo, los pacientes sépticos no poseen la capacidad de responder con una vasoconstricción adecuada a la pérdida de volumen y la presión arterial no se normaliza con los mecanismos compensatorios conocidos que sí funcionan inicialmente en los pacientes con hipovolemia no sépticos. Es por ello que la hipovolemia agrava aún más el estado hemodinámico y de mala perfusión e hipoxia tisular, contribuyendo a la liberación de citoquinas y a la activación del sistema de complemento y de coagulación, todos responsables de la etapa hipodinámica del shock séptico.<sup>12,29,30</sup> En los pacientes sépticos, la presión arterial normal no garantiza un óptimo gasto cardíaco y una adecuada perfusión tisular. Tradicionalmente, la presión arterial se ha utilizado para detectar pacientes con inestabilidad hemodinámica y la pronta corrección de esta variable es un objetivo inmediato. No obstante, como se ha comentado en otros capítulos, la hipotensión es un fenómeno tardío y que refleja la falla en los mecanismos compensatorios cardiovasculares y hormonales. Se ha encontrado que el gasto cardíaco y la perfusión tisular pueden disminuir horas antes que la aparición de hipotensión. Dicho de otra forma, puede existir una presión arterial normal en presencia de un gasto cardíaco bajo. En estos casos, los altos niveles de lactato, el bajo pH de la mucosa gastrointestinal y la baja saturación de la hemoglobina de la sangre venosa mezclada o de la vena cava anterior, denotan el estado de baja perfusión e hipoxia tisular.<sup>31</sup>

### **Alteraciones en la microcirculación y en el funcionamiento mitocondrial**

La microcirculación consiste en vasos sanguíneos de menos de 100  $\mu m$  y en ellos se observa una presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) baja, una saturación de hemoglobina muy disminuida (p. ej., 40%) y un hematocrito inferior a la sangre que entra desde las arteriolas. Si bien, la mala perfusión tisular y la desigual distribución del flujo sanguíneo tisular son propias de todos los estados de shock y no sólo de la sepsis severa y el shock séptico, estos fenómenos se observan muy tempranamente desde la fase hiperdinámica de la sepsis y se acentúan en la etapa hipodinámica.<sup>32</sup>



**Figura 10.** Progresión de la sepsis hacia la disfunción orgánica múltiple (MODS). La fase inicial hiperdinámica caracterizada por un gasto cardíaco elevado y una presión arterial disminuida debido a la vasodilatación da paso –en la medida en que las alteraciones en la función de los órganos empeoran– a la fase hipodinámica, caracterizada por un gasto cardíaco bajo, hipotensión refractaria y signos de shock descompensado. Muchos de los gatos, niños y ancianos con sepsis severa y shock séptico, pueden no manifestar signos característicos de la fase hiperdinámica. Por otro lado, cuando se desarrolla hipovolemia importante concomitante a la sepsis (situación más o menos frecuente), los signos clínicos y los parámetros pueden ser semejantes a la fase hipodinámica de la sepsis. La fluidoterapia puede desenmascarar los signos cardiovasculares de sepsis hiperdinámica o puede fracasar hacia un cuadro descompensado terminal. Muchos pacientes necesitan drogas vasopresoras adicionales a la fluidoterapia, aunque esto puede asociarse a un empeoramiento de la perfusión esplácnica y a una mala distribución del flujo sanguíneo.

La sepsis mata tempranamente el negocio final y más importante del sistema cardiovascular: la oferta de  $O_2$  a los tejidos ( $DO_2$ ), la distribución de la sangre a nivel tisular y el aprovechamiento o consumo del  $O_2$  a nivel celular ( $VO_2$ ).

En los estados hipovolémicos se evidencia una vasoconstricción esplácnica y una disminución de la perfusión sanguínea visceral que es acompañada de una mala distribución del flujo sanguíneo entre y dentro de cada órgano, privilegiándose los órganos fundamentales, como el corazón, cerebro, adrenales y diafragma. La vasoconstricción esplácnica se presenta precozmente cuando disminuye la volemia, antes de que se observen signos clínicos o cambios en la presión arterial. En seres humanos, una disminución de sólo un 15% del volumen sanguíneo determina una reducción de un 40% en el flujo esplácnico sin que se afecten la PAM, el  $Q_T$  o la frecuencia cardíaca.<sup>33</sup> Una respuesta constante frente a los estados de shock por hipovolemia y en la fase hipodinámica del shock séptico, es la vasoconstricción gastrointestinal, pancreática

y hepática que puede terminar en isquemia y necrosis si el shock es severo y prolongado. Las arteriolas de resistencia precapilar responden con vasoconstricción al estímulo dado por las catecolaminas, angiotensina II y endotelina, disminuyendo el flujo sanguíneo a los órganos abdominales y la piel. Compensatoriamente, se produce la autorregulación intrínseca comentada anteriormente, destinada a mantener la perfusión tisular en niveles adecuados a través de una dilatación de las arteriolas de resistencia. Además, en los estados no sépticos se produce un aumento de la tasa de extracción de  $O_2$ , debido a la más rápida difusión del  $O_2$  y al reclutamiento de nuevos lechos capilares a través de la apertura de los esfínteres precapilares. Cuando la disminución en la presión de perfusión se acentúa y la hipotensión se mantiene, los mecanismos vasculares son ineficientes y la mayor hipoxia tisular determina un aumento del metabolismo anaerobio, una mayor producción de ácido láctico y la evolución hacia MODS. La mala perfusión y distribución del flujo observada en el shock séptico puede presentarse tempranamente o, más comúnmente, mientras

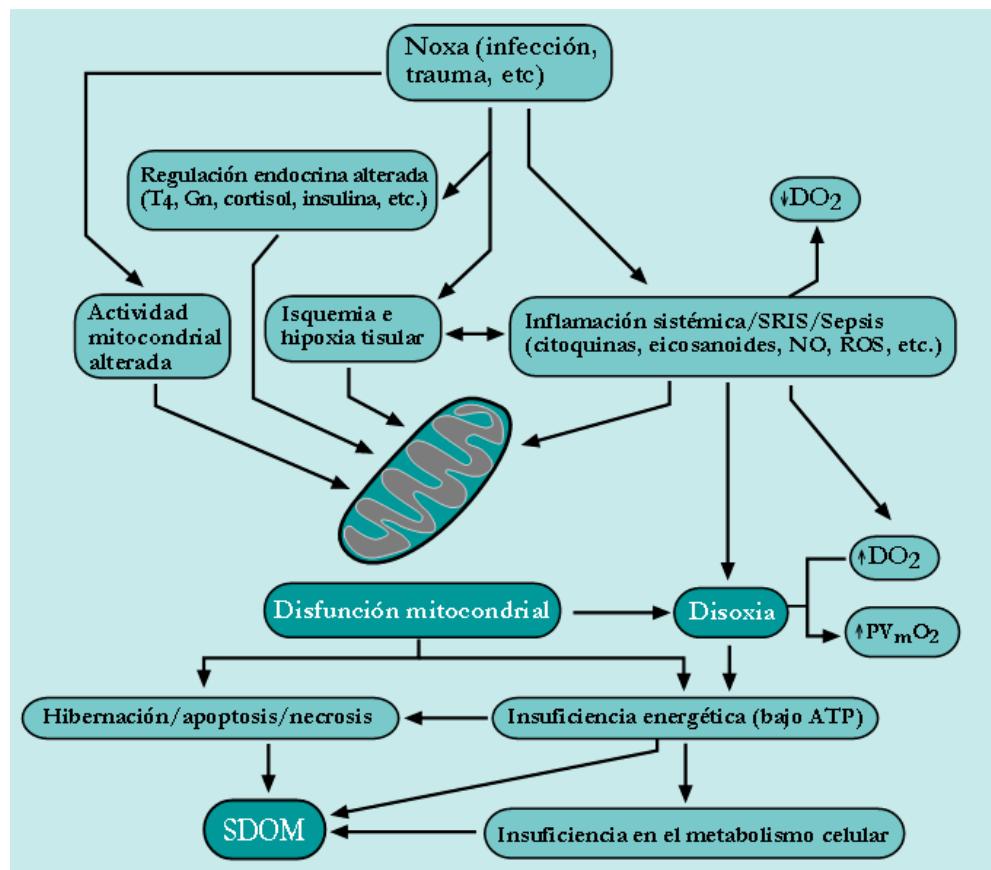
el cuadro progresó hacia la fase terminal. Sin embargo, la oxigenación esplácnica se encuentra alterada aun en la fase hiperdinámica del shock séptico, a pesar de un  $Q_T$  aumentado y un flujo hepato-esplácnico normal o aumentado gracias a la vasodilatación y al alto  $Q_T$ . Los mecanismos de este fenómeno paradójico no están del todo claros, aunque se piensa que el incrementado consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) por sobre la oferta de  $O_2$  ( $DO_2$ ) se relaciona con el efecto de las citoquinas y los ROS. Se produce entonces un  $VO_2$  aumentado junto con una tasa de extracción de  $O_2$  ( $TEO_2$ ) disminuida, lo que aumenta la presión de  $O_2$  venoso mixto y disminuye la diferencia arteriovenosa de  $O_2$ . Es por ello que el shock séptico se ha considerado -en ocasiones- como un shock metabólico, explicado por la mala utilización mitocondrial de la  $DO_2$  tisular. Se sabe que la sepsis produce una alteración en el estado de oxidoreducción celular. Normalmente, cuando la  $DO_2$  aumenta, el estado redox se mueve hacia la oxidación y cuando la  $DO_2$  decrece el estado redox se desplaza hacia la reducción. Sin embargo, durante la sepsis se produce un desacoplamiento entre el transporte de electrones mitocondrial y la  $DO_2$ . El transporte de electrones está inhibido por arriba de la citocromo c oxidasa y esto trae como consecuencia que el estado redox se mantiene oxidado en ausencia de  $O_2$  celular con la potencial producción de ROS. Las causas se asocian con la gran producción de citoquinas, NO y ROS que estarían inhibiendo las enzimas mitocondriales, lo que desacopla la cadena respiratoria de la  $DO_2$ . También se describe una posible *down regulation* en la síntesis de proteínas mitocondriales. La sepsis se asocia con importantes alteraciones hormonales como mala conversión de tiroxina a triyodotironina, hipogonadismo, hipoadrenocorticismo transitorio, resistencia a la insulina y disminución en los niveles de leptina, todas las cuales pueden disminuir la síntesis mitocondrial y la función de las enzimas. Todas estas alteraciones mitocondriales y el mal estado de la microcirculación, son las causas de lo que se conoce como disoxia, es decir, un mal aprovechamiento tisular de una adecuada  $DO_2$ .<sup>34,35,36</sup>

Además, se evidencian alteraciones en las propiedades reológicas de la sangre. Reología se refiere al estudio de la deformación y flujo de la materia luego de la aplicación de un estrés mecánico. La sepsis altera las propiedades reológicas de los eritrocitos. Estos se tornan más rígidos y menos deformables lo que evita un adecuado pasaje a través de los capilares, disminuye la velocidad de los glóbulos rojos y contribuye a la mala oxigenación tisular. La mala deformación es producto de alteraciones en el manejo del calcio celular y en la polimerización de las proteínas del citoesqueleto del glóbulo rojo.

Además, se pierde la autorregulación del tono de los esfínteres precapilares mediadas por la liberación de ATP desde los eritrocitos. Fisiológicamente, los receptores para ATP (purinérgicos) promueven la vasodilatación mediada por la liberación de NO y  $PGI_2$  desde las células endoteliales. Desde las fases iniciales de la sepsis, la microtrombosis, los tapones de leucocitos y la alteración de la permeabilidad vascular generan una mala distribución del flujo, siendo incapaz de reclutarse nuevos lechos capilares dentro de un tejido. Esto genera que algunos tejidos sean hiperperfundidos innecesariamente, mientras que otras regiones sufren isquemia, a pesar de tener unos altos requerimientos de  $VO_2$ . Lo primero se conoce como flujo sanguíneo no nutritivo. En adición, la acción de los diversos efectores descritos anteriormente alteran la arquitectura y el funcionamiento de la zona de intercambio a nivel capilar tisular. Las citoquinas, el edema intersticial, la hemoconcentración marcada y los cambios en la velocidad del flujo de la sangre afectan la función de intercambio de nutrientes y  $O_2$  a nivel capilar y constituyen una causa adicional de la baja  $TEO_2$  y de un aumento del metabolismo anaeróbico.<sup>37,38,39</sup>

La sepsis induce de forma temprana alteraciones en la función mitocondrial y en la microcirculación, agrupadas por algunos autores bajo el término de síndrome de distress mitocondrial y microcirculatorio (MMDS).

La Figura 11 trata de representar las causas del MMDS. Como se ha podido apreciar, estos fenómenos son una importante causa de hipoxia e isquemia tisular y son independientes de los parámetros macrohemodinámicos deseables durante el tratamiento de la sepsis como el  $Q_T$ , presión arterial, PVC, etc. Los pacientes en shock séptico tienen una dependencia patológica entre el  $VO_2$  y la  $DO_2$  y presentan una meseta más alta del  $VO_2$  como consecuencia del estado inflamatorio sistémico, del hipermetabolismo desarrollado, las alteraciones en el aprovechamiento del oxígeno a nivel mitocondrial (disoxia) y la mala distribución del flujo sanguíneo en los tejidos. Para una mayor explicación de este fenómeno remítase al capítulo "Estrategias para mejorar la oxigenación en el paciente crítico".



**Figura 11.** Evolución hacia la disfunción de múltiples órganos desde un punto de vista mitocondrial. Como se comenta en el capítulo, la infección, el trauma o el shock afectan la expresión y actividad de las enzimas mitocondriales, alteran el balance hormonal, inducen hipoxia tisular y sobreactivación de citoquinas, eicosanoides, óxido nítrico (NO), especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) o del nitrógeno (NOS), sistema de coagulación y del complemento, etc. Dentro de todos los mecanismos descritos, las alteraciones en la microcirculación parecen ser el motor que mueve la sepsis y la disfunción mitocondrial puede ser un factor determinante. La sepsis puede cursar con un estado hipodinámico compuesto por un gasto cardíaco disminuido o una disminución en el contenido de oxígeno arterial (disminuye la oferta de oxígeno a los tejidos o  $DO_2$ ). No obstante, como se ha comentado, es más frecuente la presencia de un  $DO_2$  aumentado debido al aumento en el gasto cardíaco. Por desgracia, la sepsis promueve un estado de temprana disoxia, es decir, se impide la correcta utilización tisular de oxígeno a pesar de una adecuada  $DO_2$ . Como consecuencia, se observa desacoplamiento en la cadena de electrones, sobreproducción de ROS, disminución en la producción de ATP, amplificación inflamatoria por la promoción de necrosis, aumento en el metabolismo anaerobio (acidosis láctica) y un aumento en la presión de oxígeno en la sangre venosa mezclada ( $PVmO_2$ ).  $T_4$ : tiroxina, Gn: gonadotropinas.

## Referencias bibliográficas

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the USA: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303-1310. Med 1995; 21: S244-249.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. J Am Med Assoc 1995; 273: 117-123.
- Salvo I, De Cian W, Musicco M, et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care
- Otto CM. Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go? J Vet Emerg Crit Care 2007; 17: 329-332.
- Kenney EM, Rozanski EA, Rush JE, et al. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). JAVMA 2010; 236: 83-87.
- Matuschak GM. Multiple organ system failure: clinical expression, pathogenesis, and therapy. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD (eds). Principles of Critical Care. 2nd Ed. NY. USA: McGraw-Hill; 1998: 221-248.

7. González JF, Montiel NA, Maass RL. First report on the diagnosis and treatment of encephalic and urinary paracoccidioidomycosis in a cat. *J Fel Med Surg* 2010; 12(12): 659-662.
8. ACCM/SCCM Consensus Conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
9. Munford RS. Severe sepsis and septic shock. In: Longo et al. (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 18th Ed. N.Y. USA.; McGraw Hill; 2012: 2223-2232.
10. Levy M, Fink M, Marshall J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31 (4): 1250-1256.
11. Gerlach H, Feb D. Sepsis in 2003: are we still in the middle of nowhere? *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17:97-106.
12. Day TK, Bateman S. Shock syndromes. In: DiBartola SP (ed). *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3th Ed. St Louis. USA.; Saunders-Elsevier; 2006: 540-564.
13. Vincent JL, Abraham E. The Last 100 Years of Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 256-263.
14. Purvis D, Kirby R. Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *The Veterinary Clinics of North America. Small Anim Pract* 1994; 24: 1225-1247.
15. Light RB. Septic shock. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD (eds). *Principles of Critical Care*. 2nd Ed. NY. USA: McGraw-Hill; 1998: 733-746.
16. Mittleman E, Otto CM. Septic Shock. In: Silverstein DC, Hoppe K (eds). *Small Animal Critical Care Medicine*. St Louis. USA.; Saunders-Elsevier; 2009: 459-463.
17. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-595.
18. Davies NW. Modulation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in skeletal muscle by intracellular protons. *Nature* 1990; 343: 375-377.
19. Strohmenger H-U, Krismer A, Wenzel V. Vasopressin in shock states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 159-164.
20. Holmes CL, Russell JA. Vasopressin. *Sem Resp Crit Care Med* 2004; 25: 705-711.
21. Umino T, Kusano E, Muto S, et al. AVP inhibits LPS- and IL-1beta-stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1999; 276: F433-F441.
22. Cian BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999; 27: 1309-1318.
23. Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6: 500-508.
24. Costello MF, Otto CM, Rubin LJ. The role of the necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and the sphingosine pathway in sepsis-induced myocardial dysfunction. *J Vet Emerg Crit Care* 2003; 13: 25-34.
25. Magder S. Interacciones cardiopulmonares en la sepsis. En: Dantzker DR y Scharf SM (eds). *Cuidados Intensivos Cardiopulmonares*. 3ra Ed. México D. F. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2000:457-471.
26. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharad SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-490.
27. Payen D, Luengo C. Disfunción cardíaca en la sepsis. En: Castro J, et al (eds). *Sepsis y Falla Multiorgánica*. 3ra Ed. Santiago. Chile: Pub Técnicas Mediterráneo; 2011: 115-128.
28. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et al. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest* 1986; 78: 259-270 (abstract).
29. Rudloff E, Kirby R. Hypovolemic shock and resuscitation. *The Veterinary Clinics of North America. Small Anim Pract* 1994; 24: 1015-1039.
30. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 8a Ed. Phil. USA: W.B.Saunders Co.; 1991: 234-244.
31. Prittie J. Optimal endpoints of resuscitation and early goal-directed therapy. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16: 329-339.
32. Cain JG, Cohen JB, Kistler EB. Shock. In: Wilson WC, et al. (eds). *TRAUMA. Emergency Resuscitation Perioperative Anesthesia Surgical Management*. N.Y. USA. Informa Healthcare, Inc.; 2007: 313-335.
33. Hernandez G, Castro J, Bordones J. Conceptos sobre perfusión esplánica, barrera gastrointestinal y disfunción multiorgánica. En: Castro J, Hernández G (eds). *Sepsis y Falla Multiorgánica*. 2da Ed. Santiago. Chile: Pub Técnicas Mediterráneo; 1999: 158-168.
34. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004; 8: 462-468.
35. Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit Care* 2006; 10:228 (doi:10.1186/cc5014).

36. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care 2005; 9:S13-S19.

37. Jakob SM. Clinical review: splanchnic ischaemia. Crit Care 2002; 6: 306-312.

38. Haskins S, Aldrich J, Drellich S, Mellema M. Emergency and Critical Patient Care. University of California, Davis School of Veterinary Medicine, USA. 1998: 149.

39. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. Crit Care 2005; 9: S3-S8.



# INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES.

La revista **Hospitales Veterinarios** sólo acepta trabajos en idioma español, de cualquier parte del mundo. Todos los artículos serán sometidos a una revisión previa. Los artículos enviados para ser publicados en la revista **Hospitales Veterinarios** deberán ser originales. El autor debe asegurar que el artículo remitido nunca ha sido publicado en una revista, diario, sitio web u otro tipo de publicación científico-técnico, en español o cualquier otro idioma, ni lo será sin el consentimiento del editor.

## Condiciones de publicación.

La revista **Hospitales Veterinarios** sólo acepta artículos enviados al correo electrónico:

**trabajos@rhv.cl**

Esta revista rechaza estudios que incurran en una innecesaria crueldad animal, ya que se encuentra alineada con los principios de la guía internacional para las investigaciones biomédicas. Por lo tanto, los artículos que no se ajusten a las recomendaciones de esta entidad no serán publicados.

La revista **Hospitales Veterinarios** invita a publicar revisiones bibliográficas profundas y actualizadas, casos clínicos e investigaciones que constituyan un aporte al conocimiento de la medicina y cirugía de las especies menores, equinos y animales exóticos. Así también, aquellos trabajos basados en los procedimientos y manejos propios de un hospital veterinario y que sean considerados de interés por el comité editorial.

Todos los artículos serán cuidadosamente estudiados por el comité editorial y se remitirán a dos profesionales especialistas en el tema para su corrección, los que podrán ser sometidos a modificaciones de forma o remitidos al autor para modificaciones de fondo.

Los editores se reservan el derecho rechazar artículos que no sean considerados innovadores, que no constituyan un aporte concreto a la clínica y cirugía de las especies antes mencionadas, aquellos en que las conclusiones no representen los resultados obtenidos, aquellos que sean financiados, encargados o dirigidos por alguna empresa o laboratorio relacionado al rubro de la salud o aquellos en que se incurran en faltas a la ética.

## Conflictos de intereses.

La revista **Hospitales Veterinarios** no aceptará trabajos auspiciados o dirigidos por empresas relacionadas al rubro de la salud, como son laboratorios o empresas de alimento. Del mismo modo, no se incluirán trabajos o comentarios de individuos relacionados con dichas

instituciones como son: empleados, consultores o testimonios de expertos pagados por alguna empresa.

## Cartas al editor.

Serán incluidas en la sección correspondiente las cartas al editor que sugieran la incorporación de un material original, relacionado con un artículo publicado recientemente en la revista **Hospitales Veterinarios**.

Serán incluidas también, cartas que contengan fundamentados comentarios críticos sobre un artículo publicado en forma reciente en la revista **Hospitales Veterinarios**.

En este caso, el editor enviará la carta al autor del trabajo para que sea respondida por él. Ambas cartas (comentario y respuesta) serán publicadas en conjunto en un próximo número de la revista **Hospitales Veterinarios**.

Las cartas podrán tener un máximo de 1000 palabras (incluyendo referencias) y sólo una tabla o figura.

## Abreviaciones, símbolos y nombre de medicamentos.

Cada abreviación científica deberá ser explicada la primera vez que sea citada en el texto original, por ejemplo:

- Factor estimulante de granulocitos (FEG)

Los medicamentos deben ser citados en forma genérica y sólo se hará referencia al nombre comercial cuando esto sea relevante para las conclusiones del estudio. En este caso, se hará entre paréntesis y junto al nombre genérico, por ejemplo:

- Carprofeno (Rimadyl; Pfizer)

Las unidades de medidas deben corresponder a las del Sistema Internacional de Unidades de Medidas, por ejemplo.

- Masa: Kilogramo, gramo
- Distancia: Metro, centímetro
- Temperatura: Grados centígrados
- Área: Distancia elevada al cuadrado (Metros cuadrados)
- Volumen: Distancia elevada al cubo (Centímetro cúbico)

### **Consideraciones para el Manuscrito.**

El texto deberá ser escrito en español y los editores se reservan el derecho de realizar las correcciones ortográficas y gramaticales que consideren apropiadas.

Todo trabajo enviado deberá ser el definitivo y deberá tener el título en la primera hoja, junto con el nombre de los autores. Cada autor deberá identificarse utilizando el apellido paterno y el primer nombre. El autor principal deberá ser el primero en la lista de filiación de los autores.

Los grados académicos o títulos pueden ser incluidos, respetando las siguientes abreviaciones: título profesional (MV), grado de Licenciado (Lic), grado de Doctor en Medicina Veterinaria (DMV), grado de Magíster en Ciencias (MSc), título de Diplomado (Dip) y título de Especialista (Esp). Así mismo, la institución a la que el autor representa puede ser mencionada, por ejemplo:

### **Detección de *Mycobacterium* en lesiones ulceradas de gatos.**

● **Fuentes Lisa<sup>1</sup> MV MSc, Santana Julia<sup>2</sup>, MV Dip. Medicina, Carrión Carlos<sup>3</sup>, QF MSc.**

1. Departamento de patología animal, Universidad de León, Av. El Bosque 673, Morelia, México.
2. Hospital Veterinario de Guadalajara. Camino Catemito 4455, Guadalajara, México.
3. Laboratorio de Infectología, Universidad del Sol, Av. Simón Bolívar 766, Sierra Nueva, México.

El manuscrito deberá ser confeccionado en formato Microsoft Word, utilizando letra Times New Roman, tamaño 12, con interlineado simple. Las ilustraciones y fotografías no deben ser incluidas en el texto y deberán ser remitidas en archivos separados, con 1 MB máximo por cada una. Los títulos deben ir en tamaño 14 y destacados con negrita. Sólo la primera letra de cada título deberá ir en mayúscula, así como las palabras que comienzan con mayúscula.

### **Estructura del manuscrito.**

#### **a) Trabajo de investigación:**

Cada manuscrito deberá ser organizado secuencialmente en: Resumen, Introducción, Materiales y Método, Resultados, Discusión, Referencias Bibliográficas y Leyenda de figuras, tablas, fotografías e ilustraciones.

**Resumen** – Corresponde a una organizada síntesis del

trabajo que deberá ser estructurada haciendo relación a: Objetivo del trabajo, Diseño del estudio, Animales o Población en estudio, Método, Resultados, Conclusiones y Relevancia Clínica. Deberá acotarse a un máximo de 250 palabras.

Una copia en idioma inglés de este resumen se deberá adjuntar bajo el rótulo de "Abstract".

Se ruega incluir un mínimo de 3 "palabras claves" y 3 "Keywords" en inglés, al final de este párrafo.

**Introducción** – Corresponde a una justificación del trabajo, en la que se deben exponer claramente la hipótesis y los objetivos del estudio.

**Materiales y método** – Corresponde a la identificación de la muestra o población en estudio, así como a la descripción clara y sin ambigüedades del diseño del estudio y del método utilizado para el análisis estadístico de los datos.

No se debe incluir información sobre la clínica u hospital en que se realizó el trabajo. En el caso de ser relevante mencionar una droga, producto o equipamiento utilizado, el autor deberá proveer la marca, nombre comercial, modelo, año, productor o fabricante, ciudad y país de origen, incluyendo en un paréntesis esta información en el texto a continuación del elemento de interés.

**Resultados** – El autor deberá exponer en una clara redacción los resultados obtenidos, sin repetir la información en tablas o gráficos.

**Discusión** – Corresponde al análisis comparativo del estudio, el que debe realizarse en forma clara y consciente de los alcances y conclusiones. Evite repetir la información entregada en la introducción. El orden debe ser lógico, según la importancia de los hallazgos y su relevancia clínica, haciendo referencia a la congruencia o discrepancias con otros estudios. Recomendamos terminar este ítem con una frase concluyente que refleje el espíritu de los resultados.

**Referencias bibliográficas** - Las referencias deberán ser identificadas en el texto, en tablas y leyendas utilizando números arábigos en formato superíndice. Las referencias se deben enumerar consecutivamente en el orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto. Evite adjuntar notas al final de cada párrafo para identificar los apellidos de los autores. Cada cita deberá incluirse en el texto con su número correlativo, según orden de aparición. Como regla general, los números de referencias deben ponerse fuera del punto y de las comas y dentro de los dos puntos y punto y coma.

El listado de referencias bibliográficas deberá hacerse según los siguientes ejemplos:

**Revistas o Journals:**

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento cruzado. *J Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc*; 2006, 14: 1189-93.
2. Adams A, Serrat B, Simón C. Biología del Coronavirus en una población de gatos domésticos. *J Feline Med Surg*; 2002, 4(1): 654 – 59.
3. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones. *J Am Vet Med Assoc*; 2010, 5 Supl2: 76-81.

**Cartas, artículos en imprenta o abstract:**

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento cruzado (en imprenta). *J Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc*; 2006, 14: 1189-93.
2. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones (abstract). *J Am Vet Med Assoc*; 2010, 5: 76-81.
3. Adams A, Serrat B, Simón C. Biología del Coronavirus en una población de gatos domésticos (carta). *J Feline Med Surg*; 2002, 4: 654 – 59.

**Capítulos de libro:**

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento navicular. En: Humeres J, Russo L y Tapia M. Cirugía artroscópica en equinos. 2<sup>a</sup> edición. Elsivier. España; 2008: 211-235.
2. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones. En: Humeres J, Russo L, Tapia M. Medicina interna de animales exóticos. 3<sup>a</sup> edición. Intermédica. Argentin; 2005: 567-77.

**Libros con sólo un autor:**

1. Lombardi A. Fundamentos de cirugía moderna. Universidad de Chile: Imprenta de Universidad de Chile; 2006: 17-22.
2. Adams A. Biología del sistema digestivo. 2<sup>a</sup> edición. Intermédica. México; 2002.

**Resúmenes de conferencias:**

1. Adams A, Lombardi A. Feline infectious leucemia. *Porceedings of the 7th International Feline Congress*; 2006 Oct 23-25; London, England.
2. Jiménez P, Marambio L. Evaluación de la presión intraocular en hurones. Resumen del 3º Congreso Brasileño de oftalmología; 2007 Marzo 3-6; Sao Paulo, Brasil.
3. Comunicaciones personales que no se encuentren en un documento formal **no** deberán ser incluidas en las referencias bibliográficas. De considerarse necesario, el autor podrá incluir el apellido, la letra inicial del nombre y la fecha de comunicación en el texto, entre paréntesis.

**Información en la web:**

Autor(s). Título del artículo. Título de la revista electrónica en forma abreviada [seriada en línea] Año de publicación (mes si es aplicable); volumen (número): [páginas o pantallas]. Disponible en: dirección URL. Consultado nombre del mes completo día, año.

1. Castillo R, Reyes A, González M, Machado M. Hábitos parafuncionales y ansiedad versus disfunción temporomandibular. *Rev Cubana Ortod* [Seriada en línea] 2001;16(1):[23 páginas]. Disponible en: [URL: http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16\\_1\\_01/ord03101.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16_1_01/ord03101.htm). Consultado Abril 2, 2002.

**b) Caso clínico:**

Cada caso clínico deberá ser organizado secuencialmente en: Antecedentes, Motivo de consulta, Anamnesis remota, Anamnesis actual, Examen clínico, Prediagnósticos, Exámenes solicitados, Tratamiento; Discusión y Referencias Bibliográficas.

Se podrá incluir un máximo de 3 imágenes, las que deberán ser remitidas en archivos separados.

**Antecedentes** – Deberán incluir la identificación del paciente, el nombre, edad, la raza y el sexo.

**Motivo de consulta** – El autor deberá indicar la razón de la consulta que originó el caso clínico.

**Anamnesis remota** – Se deberá incluir, en forma objetiva, toda información relevante que otorgue al lector una amplia visión del estado actual del paciente. Se debe reportar toda enfermedad crónica, tratamientos o cirugías; estado inmunitario, número de pariciones y hábitat a los que el paciente ha sido sometido.

**Anamnesis actual** – Se debe declarar toda información reciente, que se relacione directa o indirectamente con el estado actual del paciente y que posea relación con el caso desarrollado.

**Examen clínico** – El autor deberá reportar todos los hallazgos clínicos de la evaluación del paciente.

**Prediagnósticos** – Se debe elaborar un claro listado de las patologías que se consideran como causa del estado actual del paciente, realizando una breve justificación para cada uno de ellos.

**Exámenes solicitados** – Los exámenes de laboratorio solicitados deberán ser expuestos, junto con los resultados obtenidos, en formato de tabla. Los valores de referencia o normalidad deberán ser incluidos. Se deberá hacer referencia entre paréntesis al responsable de emitir dicho informe, utilizando letra Arial número 8, siguiendo el formato del siguiente ejemplo:

## 1. PERFIL BIOQUÍMICO.

	VALORES	REFERENCIA
Proteínas Totales	8,0 g/dl	5,4 – 7,8
Albúmina	2,7 g/dl	2,1 – 3,3
Globulinas	5,3 g/dl	2,6 – 5,1
Índice A/G	0,51	0,45 – 1,19

(Dra. QF. Milena Monari y TM. Viviana Villela. Laboratorio de química especializada Ltda., división veterinaria.)

## 2. Gastrografía.

- Dilatación gástrica severa.
- Píloro estenosis.
- Contraste duodenal y yeyunal normal.

(Dra. MV. Lina Sanz.. Radiólogo. Hospital Veterinario de Santiago)

## 3. Estudio histopatológico.

- Adenocarcinoma mamario mixto. Índice mitótico moderado. Diferenciación moderada. Bordes de la muestra estrechos, pero libres.

(Dr. MV. Carlos González. Patólogo. Laboratorio Citovet)

**Tratamiento** – Deberán exponerse, de manera clara y secuencial, las terapias médicas y quirúrgicas que se implementaron en el paciente.

**Discusión** – Corresponde al análisis comparativo del caso, el que debe realizarse en forma clara y consciente de los alcances y conclusiones. Evite repetir la información entregada antes. El orden debe ser lógico, según la

importancia de los resultados y su relevancia clínica, haciendo referencia a la congruencia o discrepancias con otros estudios. Recomendamos terminar este ítem con una frase concluyente que refleje el espíritu de los resultados.

**Referencias bibliográficas** - Las referencias deberán ser identificadas en el texto, en tablas y leyendas utilizando números arábigos, los que se relacionen con un listado final de autores. Evite adjuntar notas al final de cada párrafo identificando los apellidos de los autores. El listado de referencias bibliográficas deberá hacerse según los ejemplos entregados para “Trabajos de Investigación.”




**GASTRO INTESTINAL  
HIGH ENERGY**
**Dieta Húmeda**

## INDICACIONES

- Diarrea aguda y crónica
- Gastritis, enteritis, colitis
- Insuficiencia pancreática exocrina (IPE)
- Mala digestión, malabsorción
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
- Anorexia
- Síndrome del intestino delgado
- Mejorar la condición corporal en perros con bajo peso



Latas de 396 g

## VENTAJAS DEL PRODUCTO


**Aparato Digestivo**

Ayuda a mantener el equilibrio de la microflora gastrointestinal y la integridad de la mucosa intestinal •


**EPA y DHA**

Ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico que ayudan a nutrir el sistema digestivo


**Alta Energía**

La alta densidad energética ayuda a reducir el volumen de la ración


**Complejo Antioxidante**

Una mezcla precisa de antioxidantes ayuda a mantener un sistema inmunológico saludable

## INFORMACIÓN ADICIONAL

- Enriquecido con fructooligosacáridos (FOS), levadura hidrolizada (MOS), y la zeolita (silico aluminato de sodio) para ayudar a mantener la salud intestinal
- Ingredientes altamente digestible para compensar la disminución de la actividad enzimática intestinal y así asegurar una ingesta óptima de nutrientes