

**REVISTA
HOSPITALES
VETERINARIOS
VERSIÓN DIGITAL**

ISSN-0719-3440

**REVISTA DE MEDICINA Y CIRUGÍA PARA
ANIMALES MENORES Y EXÓTICOS**

VOLUMEN 13 – N°1 - MARZO - 2021

DIRECTOR

Ramón Faúndez Vergara

director@rhv.cl

COMITÉ EDITORIAL

Lina Sanz Aguirre.

Ramón Faúndez Vergara

editorial@rhv.cl

Santiago - Chile.

EDITORES ASOCIADOS

Rodrigo H. Tardón Brito.

Alfonso E. Sánchez Riquelme.

CONSULTORES

(Editorial Board)

Enzo Bosco Vidal. - Chile.

Fernando Pellegrino. - Argentina.

Rodolfo Paredes Esparza. – Chile.

Romy Weinborn. – Chile

Volumen 13 - Número 1 Marzo - 2021

CONTENIDO

- 3 **CASO CLÍNICO: Displasia renal en una hembra American bully**

Joaquín Illanes
Vivian Palma

- 9 **ARTÍCULO ORIGINAL: Efectos de la administración oral de ivermectina como adyuvante en el tratamiento de epilepsia farmacorresistente en perros**

Fernando Pellegrino
C Nucera
C Blanco
E Pacheco

- 27 **CASO CLÍNICO: Sangrado intestinal y poliartritis como complicaciones en un perro con enteritis linfoplasmocitaria**

María fernanda Campuzano
Rodrigo Frávega Pérez

CASO CLÍNICO: Displasia renal en una hembra American bully

CASE REPORT: Renal dysplasia in a female American bully

Vivian Palma¹, Joaquín Illanes².

Recibido: Enero 2018

Aceptado: 19 Agosto 2019

RESUMEN

Se describe el caso de una hembra canina de 8 meses American Bully, diagnosticada de enfermedad renal crónica IRIS IV y con histopatología renal con presencia de glomérulos fetales, hallazgo propio de la displasia renal. Este es el primer reporte de esta enfermedad hereditaria en esta raza.

Palabras claves: displasia renal, riñón, IRIS

ABSTRACT

We describe the case of an American Bully 8-month-old canine female, diagnosed with chronic kidney disease IRIS IV and with renal histopathology with the presence of fetal glomeruli, a characteristic finding of renal dysplasia. This is the first report of this hereditary disease in this breed.

Key Words: renal dysplasia, kidney disease, IRIS.

¹ MV. Programa de Residencia. Hospital Veterinario de Santiago, Chile.

² MV. Servicio de Medicina Interna / Ecografía. Hospital Veterinario de Santiago, Chile.

INTRODUCCIÓN

Se presenta un caso de displasia renal en una hembra canina de raza American Bully. Existen informes previos de displasia renal canina en diferentes razas,^{1,2} sin embargo este sería el primer informe en esta raza. La displasia renal se define como el desarrollo desorganizado del parénquima renal que se debe a una diferenciación anormal, en algunos casos conduce a un aspecto macroscópico de riñón fibroso, pequeño y deformado.³⁻⁵ En un sentido más amplio, las lesiones que están asociadas con la displasia incluyen la presencia de estructuras que son inapropiadas para la etapa de desarrollo del organismo, como glomérulos y túbulos fetales o estructuras anómalias como la presencia de epitelio atípico.^{6,7} Cambios secundarios incluyen mineralización, inflamación y fibrosis, los que pueden no dilucidar la lesión renal primaria.^{4,6,7}

La displasia renal familiar no se ha descrito en gatos, pero la displasia renal es una causa común de insuficiencia renal en perros jóvenes.^{4,8} En los seres humanos, la displasia renal es la causa más común de enfermedad renal crónica e insuficiencia renal en el neonato.^{9,10} Los hallazgos clínicos más comunes en la primera presentación han sido poliuria y polidipsia moderada, depresión, apetito selectivo, pérdida de peso, hiperestenuria o isostenuria, deshidratación, grado variable de azotemia y, en algunos casos, infección del tracto urinario y vómitos.⁸ Otras anomalías hematológicas y urinarias pueden incluir anemia, hipernatremia, hiperfosfatemia, hipercalcemia y proteinuria.^{8,11,12} La edad de aparición de la insuficiencia renal varía de ocho semanas a 10 años, pero generalmente ocurre entre los cuatro y los 24 meses de edad.⁸

La etiología

La etiología de la displasia renal es desconocida¹. La infección con el virus de la panleucopenia felina y el herpesvirus canino se ha asociado con la displasia renal en gatos y perros, respectivamente. La deficiencia de taurina intrauterina provocaría displasia renal felina. Obstrucción ureteral intrauterina y agentes teratogénicos son otras posibles causas de displasia renal adquirida.^{1,6,7} Los cambios ecográficos son muy variables, dependen de la gravedad de la enfermedad y no son necesariamente simétricos. Los riñones displásicos tienden a ser lobulares y deformes, con cortezas engrosadas, disminución de la definición corticomedular y la presencia de manchas hiperecoicas multifocales dentro de la medula renal, junto con la hiperecogenicidad medular generalizada.^{2,6,16} Los signos clínicos de displasia renal pueden no desarrollarse durante varios meses o años y están relacionados con la insuficiencia o falla renal. Pielonefritis concurrentes pueden complicar el diagnóstico histológico.^{13,14}

Esta enfermedad es progresiva, irreversible y no hay cura. El tratamiento es de apoyo para las manifestaciones clínicas de insuficiencia renal. Sin embargo, se debe prestar especial atención a la acidosis metabólica, el hiperparatiroidismo secundario renal y a la hipertensión sistémica en estos cachorros y gatitos. En estos pacientes se recomienda usar alimentos para perros o gatos adultos y no se recomienda la alimentación con dietas reducidas en proteínas en perros y gatos en crecimiento.^{1,10,17} Usualmente, el diagnóstico requiere una biopsia renal, hasta que los marcadores genéticos confiables estén disponibles para todas las diversas displasias

congénitas renales específicas de la raza. Una biopsia con cuña quirúrgica es el único método de diagnóstico confiable, ya que se deben evaluar aproximadamente 100 glomérulos y se debe evaluar la arquitectura de la corteza renal.^{2, 15, 16}

CASO CLÍNICO

Ingresó a consulta una hembra canina de 8 meses de edad, de raza American Bully de 13,9 kg de peso, no esterilizada, comprada en México 6 meses antes. El motivo de consulta fue anorexia por 48 horas. Desde su llegada a Chile, la paciente manifestaba poliuria y polidipsia, además de vómitos progresivos de 2 semanas de curso, presentando 5 episodios durante la noche anterior. No se identificó exposición a nefrotóxicos.

La paciente parecía pequeña para su edad y con bajo desarrollo muscular para la raza. El examen físico reveló decaimiento leve, deshidratación de 9% y condición corporal 2/9.¹⁸

Los exámenes de laboratorio revelaron anemia leve con un VGA de 36% (Ref: 37 -55 %), azotemia con NUS: 264 mg/dl (Ref: 8 - 29 mg/dl), aumento severo de la creatinina a 11,5 mg/dl (Ref: 0.4 - 1.4 mg/dl), aumento discreto de la fosfatasa alcalina con un valor de 262 IU/L (Ref: 90 - 205 IU/L), aumento moderado de la ALT a 124.2 IU/L (Ref: 22 - 35 IU/L), acidosis metabólica (pH 7.15; rango 7.35 - 7.45), hipocapnia (29.4 mmHg; rango 35 - 45 mmHg), hipocalcemia con Ca 3.68 mmol/L (Ref: 4.1 - 5.3 mmol/L), y iCa 0.71 mmol/L (Ref: 1.2 - 1.5 mmol/L) y disminución del bicarbonato a 11.9 mmol/L (Ref: 19 - 23 mmol/L). La orina obtenida por cistocéntesis mostró isostenuria, sin sedimento activo y urocultivo negativo. Además, aumento discreto de UPC de 0.6 (normal: <0.5). La ecografía abdominal reveló nefropatía bilateral con cambios difusos moderados, aumento leve de

ecogenicidad cortical, límite córtico-medular difuso moderado, margen irregular leve, relación córtico-medular aumentada levemente, puntos y líneas leves distribuidas de forma difusa en corteza; además de gastroenteritis severa. El paciente recibió fluidoterapia para corrección del balance hidroelectrolítico y terapia con citrato de maropitant monohidratado, a dosis de 1mg/kg/ SC cada 24h, ondansetrón a dosis de 0,2 mg/kg IV cada 12h, metoclopramida a 0,5 mg/kg IV cada 8 hrs, famotidina a 1mg/kg IV cada 24 hr y tramadol a 3mg/kg IV cada 8 hrs.

Al día siguiente del ingreso la paciente presentó un cuadro de hipertensión, llegando a 220mmHg. Por ello recibió acepromacina a 0.02mg/kg IV¹⁹ y amlodipino a 0,2mg/kg PO cada 24 hr. Dos días después del ingreso al hospital, la paciente tenía buen ánimo, con apetito normal. Al tercer día se realizó un perfil renal que reveló azotemia, con NUS de 268.13 mg/dl y creatinina de 12 mg/dl, además de hiperfosfatemia de 15.9 mg/dl (Ref: 2,9 - 5,3 mg/dl). La acidosis metabólica persistió durante la hospitalización, el potasio en 4.02 mmol/L (Ref: 4.1 - 5.3 mmol/L) y el iCacalcio en 0.98 mmol, denotando un aumento. Con base en la clínica, el análisis de orina, la bioquímica sérica, los hallazgos ecográficos y la evolución, se realizó un diagnóstico de fallo renal crónico estadio IRIS IV, con proteinuria discreta e hipertensión con estado de riesgo severo. Pese a la evolución clínica favorable, en vista del pobre pronóstico, el propietario eligió la eutanasia humanitaria, realizada por una sobredosis intravenosa de tiopental y cloruro de potasio, debido a un mal pronóstico.²⁰

Se realizó la extracción del riñón izquierdo, enviando el órgano completo para su análisis. El examen histológico mostró características consistentes con displasia renal y fibrosis. El

examen histopatológico reveló la corteza con alteración marcada de la disposición de las estructuras normales. Esta se componía de numerosos túbulos irregulares, usualmente dilatados, de recorridos tortuosos, rodeados de abundante estroma hipercelular. Estos túbulos interrumpían las columnas medulares y se disponían, en ocasiones, azarosamente. Entre estos túbulos había glomérulos con ovillos capilares pequeños y marcada dilatación del espacio urinario, el que contenía material rosado. Infrecuentemente los ovillos capilares eran densos, sin formación aparente de capilares (glomérulos fetales). La médula contenía túbulos irregulares, rodeados de abundante tejido conectivo denso hipercelular.

DISCUSIÓN

Entre las nefropatías frecuentes del canino doméstico se describe la displasia renal, la cual se ha reportado en diversas razas de perros, incluyendo Lhasa Apso, Shih-Tzu, SCWT, Standard Poodle, CKCS, Boxer, Bull Mastiff, Chow Chow, Cairn Terrier, Finas Harrier, Alaskan Malamute, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Keeshond y Dutch Kooiker.¹ En la raza American Bully, esta patología no ha sido descrita hasta la fecha y su causa podría ser hereditaria o resultado de infecciones. Las causas de la displasia renal no están bien definidas, en el paciente no se investigaron causas de origen genético, no se realizaron exámenes para descartar el virus del herpes canino y no se sabe si alguno de sus hermanos de camada también presentó signos de la enfermedad. La displasia renal canina puede presentarse clínicamente de variadas formas entre las diferentes razas y entre individuos de la misma raza.^{3, 5, 21} El paciente estudiado en esta publicación presentó enfermedad renal grave con buena respuesta

clínica, pues desaparecieron los vómitos y recuperó el apetito. Lamentablemente, mantuvo malos marcadores de función renal; lo que se asocia con un pobre pronóstico de sobrevida.²²

Si bien, la insuficiencia renal en un perro joven puede detectarse por los signos clínicos, los hallazgos de laboratorio y la ecografía abdominal, el diagnóstico definitivo de displasia renal se basa en la demostración histopatológica de lesiones características, en las muestras de riñón obtenidas mediante biopsia o necropsia.¹⁴ En razas predispuestas a displasia renal, la ecografía renal puede indicar de forma temprana, incluso antes de la aparición de los signos y de las anomalías bioquímicas, que el paciente padece displasia renal.¹⁵

La signología clínica de la displasia renal es variada, pudiendo presentarse retraso o falta en el crecimiento, poliuria/polidipsia, letargo, trastornos gastrointestinales, deshidratación e isostenuria.¹² Todas estas anomalías descritas fueron evidentes en este caso. La hipocalcemia severa se le atribuyó a la displasia renal, ya que se produciría debido a hiperparatiroidismo secundario renal.¹⁷ Los niveles séricos de la hormona paratiroides no se determinaron en este caso. Las lesiones primarias de los riñones incluyeron glomérulos o túbulos fetales, mesénquima y conductos metanéfricos persistentes, epitelio tubular atípico y metaplasia distogénica. Dentro de los cambios secundarios se incluyen lesiones compensatorias, degenerativas, inflamatorias y fibrosis. Estas características pueden atenuar las lesiones displásicas primarias, lo que las hace difícil de distinguir entre displasia renal y la cicatrización o hipoplasia posterior a un infarto renal.^{6,14} La característica de glomérulos y túbulos fetales fue evidente en este caso. Fibrosis

y dilatación del espacio urinario fueron hallazgos secundarios evidentes en este paciente.

CONCLUSIÓN

Por los hallazgos revelados, la paciente presentó suficientes características histológicas como para confirmar el diagnóstico de displasia renal.

REFERENCIAS

1. Gordon J, Kutzler M. The urinary system. En: Small animal pediatrics: The first 12 months of life. 1^a edición. Elsevier. St. Louis, Missouri; 2011: 391-404.
2. Segev G. Familial and congenital renal diseases of cats and dogs. En: Textbook of veterinary internal medicine. 8^a edición. Elsevier. St. Louis, Missouri; 2017: 4784-4792.
3. Bruder M, Shoieb A, Shirai N, Boucher G, Brodie A. Renal dysplasia in Beagle dogs: four cases. *Toxicologic pathology*; 2010, 38(7): 1051-1057.
4. Lees G. Congenital renal diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*; 1996, 26(6): 1379-1399.
5. Morita T, Michimae Y, Sawada M, Uemura T, Araki Y, Haruna A, Shimada A. Renal dysplasia with unilateral renal agenesis in a dog. *J comp path*; 2005, 133(1): 64-67.
6. Abraham L, Beck C, Slocombe R. Renal dysplasia and urinary tract infection in a Bull Mastiff puppy. *Aust vet j*; 2003, 81(6): 336-339.
7. Lobetti R, Pearson J, Jimenez M. Renal dysplasia in a Rhodesian ridgeback dog. *J small anim pract*; 1996, 37(11): 552-555.
8. Hoppe A, Karlstrom E. Renal dysplasia in boxers and Finnish harriers. *J Small Anim Pract*; 2000, 41(9): 422-426.
9. Phua Y, Ho J. Renal dysplasia in the neonate. *Curr opin pediatr*; 2016, 28(2): 209.
10. Boivin F, Sarin S, Evans J, Bridgewater D. The good and bad of β -catenin in kidney development and renal dysplasia. *Front cell dev biol*; 2015, 3: 81.
11. Olenick C. Congenital renal dysplasia and psychogenic polydipsia in a Bernese mountain dog. *Can Vet J*; 1999, 40(6): 425.
12. Ohara K, Kobayashi Y, Tsuchiya N, Furuoka H, Matsui T. Renal dysplasia in a Shih Tzu dog in Japan. *J Vet Med Sci*; 2001, 63(10): 1127-1130.
13. Kerlin R, Van Winkle T. Renal dysplasia in golden retrievers. *Vet pathol*; 1995, 32(3): 327-329.
14. Picut C, Lewis R. Microscopic features of canine renal dysplasia. *Vet Pathol*; 1987, 24(2): 156-163.
15. Seiler G, Rhodes J, Cianciolo R, Casal M. Ultrasonographic findings in Cairn Terriers with preclinical renal dysplasia. *Veterinary radiology & ultrasound*; 2010, 51(4): 453-457.
16. Baker T, Davidson A. Ultrasonography of the young patient. En: Small animal pediatrics: The first 12 months of life. 1^a edición. Elsevier. St. Louis, Missouri; 2011: 192-201.
17. Greco D. Congenital and inherited renal disease of small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*; 2001, 31(2): 393-399.
18. Freeman L, Becvarova I, Cave N, MacKay C, Nguyen P, Rama, B y col. WSAVA nutritional assessment guidelines. *J Small Anim Pract*; 2011, 52(7): 385-396.
19. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Ellio J, Henik R, Labato M, Li man M, D Polzin, Ross L, Snyder P, Stepien R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med*; 2007, 21 (3): 542–558.
20. Tasker L. Methods for the euthanasia of dogs and cats: comparison and recommendations.

World Society for the Protection of Animals, London; 2008.

21. Lucre V, Kelly D, Darker P, Gaskell C. Chronic renal failure in young dogs—possible renal dysplasia. *J Small Anim Pract*; 1980, 21(3): 169-181.

22. Parker V, Freeman L. Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*; 2011, 25: 1306-1311.

Artículo Original: Efecto de la administración oral de ivermectina como adyuvante en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en perros.

Original Article: Effect of oral administration of ivermectin as an adjunct in the treatment of drug-resistant epilepsy in dogs.

Fernando Pellegrino ¹ MV DMV, C Nucera ² MV, C Blanco ¹ MV DMV, E L Pacheco ² MV, Dipl Neurología Veterinaria.

Recibido: 11 Octubre 2020

Aprobado: 01 Diciembre 2020

RESUMEN

La ivermectina es un eficaz antiparasitario de uso humano y veterinario. Es un fármaco seguro y bien tolerado. Diversos estudios demostraron que tiene efectos anticonvulsivos en modelos animales de epilepsia, en los que se describieron 5 diferentes mecanismos de acción. En medicina humana, la ivermectina fue eficaz como adyuvante en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente. Evaluamos el tratamiento con ivermectina en 9 perros con epilepsia idiopática farmacorresistente, diagnosticados y clasificados con base en el informe de consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria. Se inició la terapia a 600 ug/kg/día por vía oral, con el consentimiento informado de los propietarios. Se realizó un estudio piloto de eficacia, abierto no controlado; se compararon la frecuencia mensual de convulsiones, el intervalo interictal y los episodios de crisis seriadas durante el período de intervención, con el período de referencia antes del tratamiento. Se realizaron pruebas de comparación pareada de las medias de las observaciones con un nivel de significación $\alpha = 0,05$. En todos los casos disminuyó la frecuencia de convulsiones (26-84%). Dos perros alcanzaron una reducción de convulsiones $\geq 50\%$ y uno de ellos alcanzó un estado libre de crisis. Las convulsiones disminuyeron en $2,33$ crisis/perro/mes con un IC_{95%} (0,46; 4,20) ($p = 0,024$ prueba t pareada). El promedio del aumento del intervalo interictal fue de 15 ± 6 días ($p = 0,0028$ prueba de Wilcoxon). Los episodios de crisis seriadas se redujeron en $2,5 \pm 1$ ($p = 0,0368$ prueba de Wilcoxon). No se observaron efectos adversos aparentes en los 6 perros que mantuvieron la terapia durante al menos 3 meses.

En este estudio preliminar, la ivermectina se presenta como un fármaco potencialmente eficaz y seguro como adyuvante en la terapia de la epilepsia idiopática canina farmacorresistente.

Palabras Clave: Ivermectina; Epilepsia Idiopática Farmacorresistente; Perros

ABSTRACT

Ivermectin is an effective antiparasitic for human and veterinary use. Is a safe and well tolerated drug. Diverse studies showed that it has anticonvulsant effects in animal models of epilepsy, in which 5 different mechanisms of action have been described. In human medicine, ivermectin was effective as an adjuvant in the treatment of drug-resistant epilepsy.

We evaluated the treatment with ivermectin in 9 dogs with drug-resistant epilepsy, diagnosed and classified based on the International Veterinary Epilepsy Task Force consensus reports. Therapy was started at 600 ug/kg/day orally, with the informed consent of the owners. An uncontrolled open efficacy pilot study was conducted; the monthly frequency of seizures, the interictal interval and the episodes of cluster seizures during the intervention period were compared with the reference period before treatment. Paired comparison tests of the means of the observations were performed with a level of significance $\alpha = 0,05$.

In all cases the frequency of seizures decreased (26-84%). Two dogs achieved a seizure reduction ≥ 50 , and one of them reached a seizure-free state. Seizures decreased in 2.33 seizures/dog/month with IC_{95%} (0,46; 4,20) ($p = 0,024$ paired t test). The average increase in the interictal interval was 15 ± 6 days ($p = 0,0028$ Wilcoxon test). Cluster seizures episodes were reduced by 2.5 ± 1 ($p = 0,0368$ Wilcoxon test). No apparent adverse effects were observed in the 6 dog that maintained the therapy for at least 3 months.

In this preliminary study, ivermectin is presented as a potentially effective and safe drug as an adjuvant of drug-resistant canine idiopathic epilepsy.

Key Words: Ivermectin; Drug-Resistant, Idiopathic Epilepsy; Dogs

¹Facultad de Ciencias Veterinarias .Universidad de Buenos Aires . Chorroarín 280 (1427) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

²Consultorio Profesional Veterinario. Portela 929 (1406) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina .

INTRODUCCIÓN

La ivermectina (IVM) es un antiparasitario de la familia de las lactonas macrocíclicas, generada por fermentación del *Streptomyces avermitilis*. IVM no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), por ser sustrato de la glicoproteína-P (gp-P), que actúa como bomba de expulsión activa en la membrana de las células endoteliales de los capilares cerebrales. Se elimina principalmente por vía hepatobilial, con escasa biotransformación; la excreción renal es inferior al 2%. Es muy lipofílica, lo que facilita el depósito en tejidos grasos, que actúan como reservorio orgánico¹.

Varios estudios demostraron que IVM tiene efectos anticonvulsionantes en modelos animales²⁻⁶ con un efecto prolongado⁶. Los mecanismos de acción son: a) Actúa como agonista del ácido γ-aminobutírico (GABA)⁴, específicamente sobre receptores del subtipo α1β3γ2^{6,7}; b) Estimula la liberación pre sináptica de GABA⁴ (Campbell 1989); c) Potencia la unión del GABA con su receptor⁴; d) Revierte la resistencia de la gp-P asociada a múltiples fármacos^{8,9}; y e) Modula la respuesta inmune reduciendo la inflamación, inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias¹⁰⁻¹⁴.

En humanos, IVM fue efectiva en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente. En un estudio descriptivo, observacional prospectivo con 32 pacientes epilépticos refractarios que recibieron IVM como tratamiento adyuvante se comunicó un porcentaje de reducción de las convulsiones del 97%; el 57% de estos pacientes no presentó más convulsiones, y estuvieron libres de crisis según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia¹⁵. Otro estudio que incluyó 21 pacientes con epilepsia farmacorresistente

tratados con IVM como adyuvante comunicó una reducción de la frecuencia de convulsiones del 61.9%¹⁶.

IVM es un fármaco seguro y bien tolerado, aunque puede producir efectos tóxicos por sobredosisificación o por hipersensibilidad. Algunos perros de razas genéticamente susceptibles con una mutación en el gen *ABCB1* (*MDR1*) pueden presentar signos neurológicos. Incluyen al Collie de pelo largo, Border Collie, Pastor Inglés, Pastor de Shetland, Pastor Australiano, Pastor Ganadero Australiano, y Pastor Blanco Suizo¹⁷. En razas de perros no pastores, la mutación se comunicó en Whippet y Silken Windhound¹⁸. En razas no sensibles puede causar neurotoxicidad por sobredosis o por toxicidad acumulada, consistente en midriasis, tremores, ataxia y anorexia¹. Un estudio encontró reacciones adversas en el 4.7% de los perros de razas no documentadas como sensibles, tratados con IVM vía oral (PO) a 600 µg/kg/día¹⁹. Otro estudio no encontró reacciones adversas observables en un tratamiento prolongado con IVM PO a 400 µg/kg/día¹.

La epilepsia idiopática canina (EIC) es el trastorno neurológico más frecuente, afectando al 0.5-5.7% de la población²⁰. En medicina veterinaria, un tratamiento efectivo que reduzca la frecuencia de convulsiones o logre un estado libre de crisis, puede ser un proceso que involucre la utilización de varios medicamentos²¹. Si el fármaco antiepileptico (FAE) inicial fracasa, el pronóstico para el control de las convulsiones puede ser pobre; en niños se demostró que la falla del FAE inicial es un factor predictivo de farmacorresistencia²². En humanos, la tasa de respuesta a los FAES se estudió en muchas poblaciones, con una disminución progresiva de la probabilidad de alcanzar el control de convulsiones a medida que se usan tratamientos

antiepilepticos sucesivos. En un trabajo se comunicaron tasas de respuesta (expresadas como proporción de la población estudiada) a los FAEs de primera, segunda y tercera línea de 47, 13 y 4%, respectivamente²³.

En otro trabajo, las tasas de respuesta fueron de 50.4, 10.7 y 2.3%, respectivamente, con 0.8% responsivo a otros fármacos²⁴. En medicina veterinaria, la tasa de respuesta a los FAEs usados sucesivamente es poco comunicada. La combinación de fenobarbital y bromuro fracasa en 20-30% de los perros farmacorresistentes al FAE inicial²⁵. En un trabajo se comunicaron tasas de respuesta a los FAEs de primera, segunda y tercera línea de 37.2, 10.7 y 6.1%, respectivamente²⁶. En otro estudio, las tasas de respuesta fueron de 66.5, 23 y 1.6%, respectivamente²⁷.

La epilepsia farmacorresistente es definida como una falla en el tratamiento con 2 FAEs (en monoterapia o combinadas) apropiadamente escogidas, toleradas y debidamente administradas para lograr un estado libre de crisis^{28,29}. La farmacorresistencia a los FAEs tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los perros afectados y sus propietarios^{30,31}. Las crisis epilépticas seriadas producen pérdida neuronal, neuroinflamación persistente, disturbios de la BHE y alteraciones en los receptores para neurotransmisores y canales iónicos³²⁻³⁴. Resultan en comorbilidades comportamentales, incremento de la severidad intrínseca de la enfermedad y disminución en la respuesta al tratamiento³⁵. La farmacorresistencia es la principal causa de eutanasia relacionada a la EIC³⁶⁻³⁸.

El fracaso de los FAEs de primera y segunda línea es una situación desesperante por la baja tasa de respuesta a los FAEs de tercera línea, por

la escasa efectividad de los tratamientos alternativos, y por los elevados costos que representan. Por eso, el hallazgo de un FAE económico y efectivo como adyuvante en el tratamiento de la EIC farmacorresistente es crítico para mejorar la calidad de vida de los perros afectados y de sus propietarios.

El objetivo de este trabajo fue evaluar los resultados de la utilización de IVM como adyuvante en el tratamiento de 9 perros con EIC farmacorresistente, y el análisis de sus posibles mecanismos de acción.

MATERIAL Y MÉTODO

Se desarrolló un estudio descriptivo, observacional y prospectivo evaluando los resultados del tratamiento con IVM (Ivomec®) en 9 perros con EIC farmacorresistente atendidos en el Consultorio Profesional Veterinario, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los propietarios accedieron a autorizar su participación de manera voluntaria, previa firma de consentimiento informado.

El diagnóstico de EIC se elaboró con un grado de confianza de nivel III, de acuerdo con el informe de consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (de su sigla en inglés, ITVEF)³⁹. Todos los animales tenían convulsiones tónico-clónicas generalizadas (TCG) y presentaban crisis seriadas durante 24-72 hs que requerían internación. Cuatro (4) de ellos tenían comorbilidades comportamentales (apatía y/o agresividad). Previamente a la administración de IVM los perros estuvieron tratados por un período de 7-18 meses. Todos recibían fenobarbital y bromuro de potasio como FAEs de primera y segunda línea; en 2 de ellos fue la única combinación empleada. Como FAEs de tercera línea se usaron zonisamida,

gabapentina, felbamato, pregabalina y levetiracetam, solos (16.6% de los perros) o combinados (50% de los perros). Todos los pacientes fueron farmacorresistentes según el informe de consenso IVETF²⁹. Se inició la terapia con IVM PO a 600 ug/kg/día. El medicamento, en presentación líquida para uso veterinario, se administró en forma extraetiqueta. Se retiraba del envase multidosis con aguja y jeringa y se suministraba directamente en la boca previa retirada de la aguja. No se realizaron cambios de los FAEs que los pacientes recibían previamente.

Se realizó seguimiento telefónico mensual interrogando a los propietarios sobre la frecuencia e intensidad de las crisis y los efectos adversos derivados de la terapia. Cada 4 meses se realizó una evaluación clínica, hemograma y pruebas bioquímicas (urea, creatinina, fósforo, alanina aminotransferasa -ALT-, aspartato aminotransferasa -AST-, fosfatasa alcalina sérica -FAS-, proteínas totales y albúmina) (Tabla 2) y dosajes de fenobarbital y bromuros. Cuando la actividad de las enzimas hepáticas séricas resultó elevada se indicó ecografía abdominal.

Se realizó un estudio piloto de eficacia, abierto no controlado, en el que cada paciente sirvió como su propio control. Se compararon las siguientes variables: frecuencia mensual de convulsiones (FMC), intervalo interictal (I.I.), y episodios de crisis seriadas (ECS) durante el período de intervención contra el período de referencia antes del tratamiento. Tres (3) de los perros abandonaron la terapia por presentar efectos adversos. El tiempo de análisis fue de 3-17 meses. En todos los casos se realizaron pruebas de comparación pareada de las medias de las observaciones con un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Se logró una reducción de la frecuencia de convulsiones (26%-84%). Los resultados se muestran en la Tabla 1. Dos perros (33%) alcanzaron un control satisfactorio (reducción de convulsiones $\geq 50\%$), y uno de ellos logró un estado libre de crisis, de acuerdo con el informe de consenso IVETF (Potschka *et al.* 2015). De estos 2 perros, uno recibía fenobarbital, bromuro de potasio y FAEs de tercera línea combinados (perro 2, ver tabla 1), y fue el que alcanzó el estado libre de crisis. El otro recibía fenobarbital y bromuro de potasio como FAE de segunda línea (perro 3, ver tabla 1).

La reducción de la FMC se estimó en 2,33 crisis/perro/mes con un IC_{95%} (0,46; 4,20) ($p = 0,024$ prueba t pareada). El promedio del aumento del I.I. fue de 15 ± 6 días ($p = 0,0028$ prueba de Wilcoxon). El promedio de reducción de los ECS fue de 2.5 ± 1 ($p = 0,0368$ prueba de Wilcoxon).

Aunque todos los perros mostraron buena respuesta desde el inicio del tratamiento, los efectos fueron evidentes después de los 3 meses. En 2 casos los propietarios suspendieron el tratamiento (Perro 1: 3 meses; Perro 5: 10 meses; ver tabla 1) por considerarlo inefectivo; estos animales se incluyeron en el análisis. El perro 1 no repitió ECS, y el resto disminuyó su frecuencia o gravedad; cuando los tuvieron, se manejaron en forma ambulatoria sin requerir internación. De acuerdo a la percepción de los propietarios, las convulsiones fueron menos intensas y la recuperación pos ictal fue más rápida; desaparecieron las comorbilidades comportamentales, con un impacto positivo en la calidad de vida de los perros y los propietarios. No se observaron efectos adversos en los 6 perros que mantuvieron la terapia.

Tabla 1: Grupo de perros epilépticos farmacorresistentes tratados con ivermectina. Características del cuadro clínico antes y después de la terapia.

	NºFAEs AD	NCA	NCD	ECSA	ECSD	I.I.	I.I.D.	%RFC	Tiempo
Mestizo, macho, esterilizado, 7 años, 35 kg	3 (+Z)	8 (\bar{x} 2,7)	5 (\bar{x} 1,7)	1	0	\bar{x} 12	\bar{x} 18	37,5	3 m
Caniche, macho, entero, 5 años, 6 kg	4 (+G,Z)	90 (\bar{x} 6,4)	14 (\bar{x} 1)	7	4	\bar{x} 6,6	\bar{x} 34	84	14 m
Mastín Napolitano, macho, entero, 1,5 años, 50 kg	0	40 (\bar{x} 5)	16 (\bar{x} 2)	5	5	\bar{x} 14	\bar{x} 20	60	14 m
Mestizo, hembra, esterilizada, 4 años, 20 kg	6 (+G,F,P,Z)	30 (\bar{x} 1,6)	17 (\bar{x} 1)	7	2	\bar{x} 29	\bar{x} 69	43	17 m
Caniche, macho, esterilizado, 1 año, 15 kg	4 (+L,G)	27 (\bar{x} 3)	20 (\bar{x} 2)	7	3	\bar{x} 11	\bar{x} 11	26	10 m
Mestizo, macho, esterilizado, 6 años, 10 kg	0	38 (\bar{x} 7,6)	25 (\bar{x} 5)	6	4	\bar{x} 12	\bar{x} 18	34	16 m

FAEsAD: Fármacos antiepilepticos adyuvantes al FB y Bro; **NCA:** N° convulsiones antes del tratamiento con IVM (\bar{x} promedio mensual); **NCD:** N° convulsiones después del tratamiento con IVM (\bar{x} promedio mensual); **ECSA:** episodios de crisis seriadas antes del tratamiento; **ECSD:** episodios de crisis seriadas después del tratamiento; **I.I.A.:** Intervalo interictal antes del tratamiento, en días (\bar{x} promedio); **I.I.D:** Intervalo interictal después del tratamiento, en días (\bar{x} promedio); **%RFC:** porcentaje de reducción de la frecuencia de convulsiones; **Tiempo:** meses de tratamiento con IVM.

Tabla 2: Valores de bioquímica sanguínea antes y después de la terapia con IVM.

	ALT	AST	FAS	PT	ALB	UREA	CREAT	FOSF
Perro 1	0	211	34	522	6,9	2,9	55	0,93
	3	185	41	571	6,8	3	36	0,89
	8	---	---	---	---	---	---	---
	12	---	---	---	---	---	---	---
Perro 2	0	160	45	350	6,8	2,8	45	0,8
	4	130	42	345	6,9	2,8	50	0,9
	8	67	35	280	7	2,9	42	0,8
	12	28	36	230	7,07	2,91	31	0,7
Perro 3	0	67	45	150	6,9	2,7	35	1,03
	4	57	43	130	6,7	2,8	37	0,9
	8	37	38	45	6,6	2,8	36	1
	12	40	35	50	6,9	2,9	38	0,9
Perro 4	0	190	47	455	6,5	2,7	42	0,85
	4	175	43	325	6,9	2,9	37	0,90
	8	58	40	275	7	2,9	32	0,85
	12	65	43	325	6,8	2,7	35	0,9
Perro 5	0	73	37	349	7,01	2,9	40	0,8
	4	67	42	350	6,9	2,8	35	0,9
	8	70	35	347	7	2,9	34	0,8
	12	---	---	---	---	---	---	---
Perro 6	0	78	45	425	7,1	3	45	1,3
	4	75	42	350	6,9	2,8	42	1,1
	8	70	47	355	7	2,9	45	0,92
	12	65	45	350	6,8	2,8	47	1,3

0: previo al tratamiento; **3, 4, 8, 12:** meses luego de iniciado el tratamiento; **ALT:** U/L (normal hasta 60); **AST:** U/L (normal hasta 60); **FAS:** U/L (normal hasta 300); **PT:** proteínas totales (g/dL); **ALB:** albúmina: g/dL; **UREA:** mg/dL; **CREAT:** mg/dL; **FOSF:** fósforo (mg/dL).

Laboratorio Biomédico Dr. Rapela, división veterinaria.

DISCUSIÓN

Tipo de estudio clínico

En este estudio, el tamaño de muestra (6 perros) garantizó un nivel de significación de al menos 5% y una potencia de la prueba del 60%, habiendo estimado una varianza entre tratamientos de 12 convulsiones al cuadrado, y suponiendo la detección de una reducción de las mismas de al menos 5 convulsiones. Los valores de significación y de potencia son los recomendados para pruebas preclínicas cuando no se dispone de muestreros previos⁴⁰⁻⁴³.

Un ensayo clínico informativo de un FAE debería elaborarse de manera controlada, doble ciego y aleatorizado para alcanzar el mayor nivel de evidencia⁴⁴ y ajustar los efectos placebos, que pueden alcanzar hasta un 30%⁴⁵, explicados por la fluctuación natural en la frecuencia de las crisis^{46,47}. Son preferibles a los estudios pilotos no controlados, en los que cada paciente sirve como su propio control y la frecuencia de crisis durante el período de intervención se compara con el período de referencia antes del tratamiento. Aun así, de acuerdo con el informe de consenso IVETF, los estudios pilotos abiertos no controlados son útiles porque permiten obtener conclusiones preliminares sobre la potencial eficacia del fármaco en investigación, y proveen datos estadísticos que sirven de base para el cálculo del tamaño muestral necesario para llevar a cabo estudios clínicos controlados con una adecuada potencia estadística²⁹. En este estudio no se encontraron antecedentes acerca del uso de IVM como FAE en perros, motivo por el cual no dispusimos de referencias para calcular el tamaño de muestra adecuado.

Efectividad de la Ivermectina: posibles mecanismos de acción como FAE.

En este estudio, aunque todos los perros que recibieron IVM mostraron una reducción en la frecuencia de crisis, 2 de los animales (33%) fueron considerados responsivos (reducción de convulsiones $\geq 50\%$) de acuerdo con el informe de consenso IVETF²⁹. Cuatro de ellos (66%) estaban recibiendo FAEs de tercera línea y, 3 de ellos (50%), más de uno. Si analizamos específicamente aquellos perros que solamente recibían fenobarbital y bromuro de potasio (perros 3 y 6, ver tabla 1), el porcentaje de responsivos aumenta al 50%. En otros trabajos, la tasa de respuesta a FAEs de tercera línea fue del 37%²⁶ y del 50%²⁷. Considerando la efectividad como la posibilidad que un individuo se beneficie con un tratamiento, IVM parece ser una alternativa efectiva para mejorar el control de las convulsiones, incluso en aquellos animales que reciben FAEs de tercera línea.

Análisis de los posibles mecanismos de acción de la Ivermectina

Según la información disponible, IVM tiene 2 efectos antiepilépticos diferentes, dependientes de la integridad de la BHE: a) efecto indirecto, por reversión de la resistencia de la gp-P, potenciando la acción de otros FAEs. Este mecanismo persiste durante toda la terapia y, posiblemente, sea el más importante; b) efectos directos, por agonismo y potenciación de mecanismos GABAérgicos, y por acción antiinflamatoria. Estos mecanismos son pasajeros, asociados a la neuroinflamación y a la alteración de la BHE. Los efectos directos e indirectos pueden ser simultáneos.

Efectos indirectos: reversión de la resistencia de la glicoproteína-P

La reversión de la resistencia de la gp-P asociada a FAEs es un mecanismo muy buscado en epilepsia^{15,23,28,48-50}. La farmacoresistencia impacta negativamente en la calidad de vida y aumenta el riesgo de muerte prematura. Esta condición clínica es el resultado de la interacción de múltiples variables relacionadas con la enfermedad de base, las interacciones medicamentosas y los aspectos genéticos de cada paciente. En la actualidad, la sobreexpresión de transportadores de membrana parece ser uno de los mecanismos más importantes en el desarrollo de la farmacoresistencia en epilepsia humana⁵¹. Las proteínas de membrana más estudiadas son la gp-P y las proteínas de multirresistencia a medicamentos (MRP). Promueven el flujo de las sustancias lipofílicas que atraviesan la BHE devolviéndolas al torrente sanguíneo, y funcionan como mecanismo de defensa, evitando complicaciones derivadas de la toxicidad de estos fármacos⁵². Existe evidencia significativa sobre una sobreexpresión de transportadores de flujo sobre el tejido cerebral epileptogénico de pacientes farmacorresistentes, posiblemente primaria, motivada por las crisis recurrentes, o por los propios FAEs^{49,53}. La gp-P es un grupo de proteínas intrínsecas de membrana, codificado por el gen *ABCB1*, localizado en tejidos normales con función excretora (hígado, riñón, intestino) y en la membrana apical de las células endoteliales de la BHE. En los humanos, los FAEs sustratos de gp-P incluyen al fenobarbital, gabapentina, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato y lamotrigina⁴⁹. En los perros los FAEs sustratos de gp-P incluyen al diazepam, gabapentina, levetiracetam y fenobarbital⁵⁰. Estos FAEs no alcanzan concentraciones adecuadas en

donde deberían actuar cuando se sobreexpresan transportadores que lo impiden, reduciendo su eficacia^{23,49,50}. En perros se comunicó una variación de nucleótido simple (*ABCB1* c.-6-180T> G) asociada a resistencia al fenobarbital en una población de Border Collie epilépticos⁵⁴. Sin embargo, otro estudio fracasó en demostrar cualquier asociación entre la mutación y la farmacoresistencia. Los autores sugieren que, aunque el gen mutante no es directamente responsable de la refractariedad, podría desempeñar un papel variable, determinado por el sustrato genético particular de cada individuo. De este modo el efecto del genotipo mutante *ABCB1* sería dependiente de la raza⁵⁵.

IVM es uno de los más potentes inhibidores del transporte mediado por la gp-P. Como es transportada lentamente por esta glicoproteína, cuando ambas moléculas se ligan, los sitios de unión no están disponibles para otros fármacos, revirtiendo la resistencia a su actividad y potenciándola^{8,9,48}. Esta acción de IVM sobre la gp-P ha sido comunicada en perros y explicaría su acción como adyuvante de la terapia anticonvulsiva⁵⁰. En nuestro estudio todos los perros disminuyeron la frecuencia de convulsiones; como todos estaban medicados con fenobarbital, esta mejoría podría ocurrir por disminución de la resistencia de la gp-P al fenobarbital, potenciando su actividad. El perro 2 (ver tabla 1), que presentó la mejor respuesta a la terapia, estaba medicado además con gabapentina, que también es sustrato de la gp-P^{49,50}, y zonisamida, que es un inhibidor del transporte mediado por gp-P, potenciando la acción de IVM y de otros FAEs⁵⁶. Una situación semejante es la de la perra 4 (ver tabla 1) que, además de reducir su frecuencia de convulsiones, incrementó el I.I. en 40 días. La acción más

notoria después de un tiempo podría atribuirse a su liposolubilidad, que determina la liberación lenta a partir del reservorio orgánico que representan los tejidos grasos.

Efectos directos: potenciación de mecanismos GABAérgicos y acción antiinflamatoria

Aunque IVM no atraviesa la BHE, se comunicó la alteración de esta estructura en epilepsia, asociada a neuroinflamación mediada por leucocitos periféricos activados^{32-34,57,58}. La inflamación mediada por las convulsiones, y particularmente el aumento de IL-1β, afecta la permeabilidad de la BHE mediante la alteración de las uniones estrechas, el incremento de óxido nítrico y la activación de metaloproteinasas de matriz de las células endoteliales^{59,60}. La alteración de la permeabilidad de la BHE se observó en el 20% de perros epilépticos, estimada por el cociente de albúmina en líquido cefalorraquídeo (LCR)⁶¹. Mediante el uso de imágenes por resonancia magnética dinámica cuantitativa linear con contraste se demostró que el 21% de los perros con EIC mostraban disrupción de la BHE evaluando la totalidad del cerebro, mientras que el porcentaje ascendía al 71% evaluando solamente el lóbulo piriforme⁶².

La ruptura de la BHE se correlaciona positivamente con la frecuencia de convulsiones en ratas⁶⁰. El incremento de su permeabilidad se asocia con extravasación de proteínas y células del sistema inmune innato y otros mediadores inflamatorios, resultando en una neuroinflamación duradera^{59,60}. Por estos motivos, la BHE puede persistir alterada por semanas⁶³, permitiendo la entrada de fármacos liposolubles como IVM al cerebro; esto justificaría sus mecanismos de acción relacionados al

agonismo, potenciación y estimulación de la liberación pre sináptica de GABA.

La neuroinflamación asociada a epilepsia obedece también a inducción de vías de señalización inflamatorias, como receptores tipo Toll (TLR); sobreexpresión de genes de quimiocinas y citocinas proinflamatorias; y activación de la microglia y los astrocitos⁶⁴.

Después de una actividad convulsiva, en el cerebro se observan procesos inflamatorios, con liberación de citocinas proinflamatorias pocas horas después de las convulsiones. Las citocinas más expresadas en epilepsia son TNF-α e IL-1β⁵⁹. En perros con convulsiones de distintas etiologías se comunicó un aumento de TNF-α e IL-6 en LCR, aunque en animales con EIC solamente se verificó un aumento de TNF-α⁶¹. La microglía y los astrocitos representan la fuente principal de moléculas proinflamatorias en el cerebro y, durante crisis seriadas y estado epiléptico, son las primeras que sintetizan y liberan citocinas proinflamatorias⁶⁵⁻⁶⁷.

Recientemente se demostró la presencia de células inmunes periféricas en el cerebro y la activación de la vía de señalización de receptores TLR^{68,69}. Su activación en la membrana de macrófagos desencadena una liberación aguda y tardía de mediadores proinflamatorios a través de la vía de señalización TLR4-NTF kB (factor de transcripción nuclear potenciador de las cadenas ligera kappa de las células B activadas), que media el daño al tejido del huésped⁷⁰. Esta vía desempeña un papel fundamental en la expresión de citocinas proinflamatorias en los macrófagos, incluyendo TNF-α, IL-1b e IL-6^{71,72}. Los receptores para citocinas proinflamatorias se sobreregulan rápidamente en las neuronas

durante las convulsiones⁷³. Las crisis epilépticas recurrentes inducen neuroinflamación, que favorece la ocurrencia de más crisis epilépticas. Las citocinas proinflamatorias liberadas por la glía tienen un papel importante en la hiperexcitabilidad neuronal implicada en la generación de crisis epilépticas y su recurrencia, y en el daño excitotóxico asociado. Las citocinas IL-1β y TNF-α exacerbaban la expresión de receptores AMPA, mediando el proceso de excitotoxicidad⁷³. IL-1β se considera un importante mediador de cambios en la excitabilidad neuronal^{66,73}. La IL-1 liberada por la microglía aumenta la excitabilidad neuronal activando los astrocitos, alterando la homeostasis del glutamato en las sinapsis piramidales; también produce un efecto directo sobre la excitabilidad y los canales iónicos, y un deterioro de los sistemas GABAérgicos^{73,74}. Los efectos del TNF-α en las convulsiones dependen de sus niveles endógenos cerebrales y del subtipo de receptor al que se une. Existe una interacción directa entre TNF-α y receptores AMPA en neuronas hipocampales; esta citocina, por su unión con receptores p55, regula el tráfico celular de receptores AMPA induciendo su expresión sobre la membrana, amplificando las respuestas al glutamato. Inversamente, TNF-α provoca endocitosis de receptores GABA-A, resultando en una depresión de los sistemas inhibitorios^{67,73}. El bloqueo farmacológico de IL-1 y TNF-α, o de elementos de las vías de señalamiento del receptor TLR resulta en potentes efectos anticonvulsivantes⁷⁵⁻⁷⁸.

IVM posee propiedades antiinflamatorias por su actividad sobre la vía NTF- kB^{71,72}. Inhibe la translocación de NTF-kB p65 del citoplasma al núcleo, impidiendo la producción de citocinas inflamatorias, particularmente TNF-α, IL-1b e IL-

6⁷⁰. Este mecanismo de acción justificaría, junto al agonismo y potenciación de los mecanismos GABAérgicos, su efecto antiepileptico directo por inhibición de mecanismos neuroinflamatorios. Pero, para manifestarlo, la BHE debe estar alterada, por lo que no sería un efecto permanente durante la terapia. Sin embargo, debido a que durante los ECS la neuroinflamación es persistente, y al hecho que la alteración de la BHE puede durar muchas semanas⁶³, este efecto podría ser importante. Además, poco después de la aparición de convulsiones empiezan a expresarse citosinas proinflamatorias, que favorecen la ocurrencia de crisis epilépticas y el deterioro de la BHE. En este estudio todos los perros redujeron la frecuencia de las convulsiones; pero, además, en todos los casos los ECS disminuyeron en frecuencia y en intensidad y, cuando ocurrieron, pudieron manejarse en forma ambulatoria, evitando la internación. Atribuimos estos efectos a que IVM inhibiría la producción de citocinas proinflamatorias liberadas por la glía activada apenas comienzan las crisis epilépticas, ya sea por la neuroinflamación inmediata y el rápido deterioro de la BHE, o por la alteración persistente de la BHE, producto de episodios previos⁷⁵⁻⁷⁸.

Como la alteración de la BHE durante las convulsiones se localiza en regiones particulares del cerebro, un individuo puede presentar zonas con la BHE intacta y otras con la BHE alterada⁷⁹. Así, IVM podría actuar por sus efectos directos e indirectos al mismo tiempo.

Efectos adversos

IVM es el tratamiento de elección en demodicosis canina, aunque el esquema terapéutico no está

completamente definido. Diversos estudios⁸⁰ recomiendan dosis de 300-600 µg/kg/día de IVM PO, siendo la dosis mayor la que demostró mayor efectividad⁸¹. En un estudio que evaluó la eficacia de IVM a 600 µg/kg/día PO, el 10% de los perros presentaron reacciones adversas⁸².

En nuestro estudio, 3 perros abandonaron el tratamiento por los efectos adversos; 2 de ellos manifestaron sedación y ataxia, y el restante presentó gastroenteritis; al abandonar la medicación los signos clínicos desaparecieron. Una alternativa para reducir las reacciones adversas sería administrarlo días alternos¹⁵, o disminuir la dosis; en ambos casos, habría que investigar si mantiene la eficacia demostrada en este estudio. Los 6 perros restantes no presentaron reacciones adversas al tratamiento, y sus análisis de sangre no mostraron alteraciones significativas (ver tabla 2); en los casos en los que se observó una elevación en la actividad de las enzimas hepáticas séricas, la ecografía abdominal mostró imágenes compatibles con inducción enzimática hepática, que fue atribuida a la administración crónica de fenobarbital⁸³.

Impacto en la calidad de vida del perro y del propietario y en el costo de la terapia

Un aspecto fundamental es la forma en que la terapia impacta sobre la calidad de vida del perro afectado y del propietario. Se demostró que distintos aspectos de la EIC, incluyendo la frecuencia de convulsiones y la severidad de los efectos adversos de los FAEs, afectan la calidad de vida del perro y del propietario³¹. En este trabajo, antes de administrar IVM, los propietarios de 3 de los perros consideraron la eutanasia, y todos se quejaron por el impacto negativo en la calidad de vida de sus perros y de ellos mismos. La administración de IVM disminuyó la FMC y los ECS, y aumentó el I.I.

Además, las comorbilidades comportamentales que presentaba el 66% de los animales desaparecieron por completo. Así, tanto los perros afectados como sus propietarios mejoraron sustancialmente su calidad de vida, factor fundamental para la sustentabilidad a largo plazo de la terapia en la EIC. Teniendo en cuenta que la farmacorresistencia es la principal causa de eutanasia relacionada a la EIC³⁶⁻³⁸, mantener la terapia y descartar la eutanasia deben considerarse como variables que elevan el porcentaje de sobrevida.

Otro aspecto clave en la EIC farmacorresistente es el impacto económico que produce, no solamente por el valor de los FAEs, sino también por los costos de internación derivados de los ECS. A modo de ejemplo, en Argentina el tratamiento para un perro de 25 kg con levetiracetam (Keppra®) o zonisamide (Kinoplase®) representa aproximadamente U\$S 5/día y 3.5/día, respectivamente, mientras que la terapia con IVM (Ivomec®) representa aproximadamente U\$S 0.25/día. Respecto a los costos de internación, un día de hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos en la Argentina cuesta aproximadamente U\$S 77-92. En nuestro estudio, teniendo en cuenta que el 50% de los animales responsivos a IVM eran resistentes a la combinación de fenobarbital y bromuro y no utilizaron FAEs de tercera línea, el costo de la terapia antiepileptica utilizando IVM se redujo considerablemente. Si a esto le sumamos el hecho que los perros a los que se les administró IVM no requirieron internación a partir del inicio del tratamiento, la reducción de costos resultó altamente significativa. Así, desde la perspectiva económica, IVM es sumamente eficiente en la terapia de la EIC farmacorresistente.

CONCLUSIONES

Este estudio preliminar muestra a IVM como un FAE potencialmente efectivo y económico en la EIC farmacorresistente. Tuvo buena tolerabilidad en 66% de los perros y logró un impacto positivo en el control de las convulsiones, en las comorbilidades comportamentales y en la calidad de vida de los perros y sus propietarios. Es necesario realizar una mayor cantidad de estudios clínicos controlados aleatorizados con inclusión de un grupo control para garantizar la eficacia y la seguridad de IVM como fármaco adyuvante en el tratamiento de la EIC.

REFERENCIAS

1. Alonso Muñoz Canales G. Estudio farmacocinético de ivermectina administrada vía oral en caninos adultos. Memoria para optar al título profesional de Médico Veterinario, Universidad de Chile; 2013.
2. Crichlow E. Anticonvulsant effects of ivermectin in genetically epileptic chickens. *Neuropharmacology*; 1986, 25: 1085-1088.
3. Ammendola D, De Sarro A, Gemana G, Naccari F, Rotiroti D. Anticonvulsant effects of avermectin in DBA/2 mice and rat. *Exp Biol*; 1988, 48: 13-7.
4. Campbell W. Ivermectin and abamectin. New York: Springer Verlag; 1989.
5. Mayer TW, Horton ML. Modulation of monomethylhydrazine-induced seizures by ivermectin. *Toxicol Lett*; 1991, 57: 167-73.
6. Dawson GR, Wafford KA, Smith A, Marshall GR, Bayley PJ, Schaeffer JM, et al. Anticonvulsant and adverse effects of avermectin analogs in mice are mediated through the gammaaminobutyric acid (A) receptor. *J Pharmacol Exp Ther*; 2000, 295: 1051-1060.
7. Estrada-Mondragon A, Lynch JW. Functional characterization of ivermectin binding sites in $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ GABA(A) receptors. *Front Mol Neurosci*; 2015, 8: 55.
8. Pouliot J, L'Heureux F, Liu Z, Prichard R, Georges E. Reversal of P-glycoprotein-associated multidrug resistance by ivermectin. *Biochem Pharmacol*; 1997, 53: 17-25.
9. Lespine A, Ménez C, Bourguinat C, Prichard R. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: prospects for reversing transport-dependent antihelminthic resistance. *Int J Parasitol*; 2012, 2: 58-75.
10. Steel C, Lujan-Trangay A, González-Peralta C, Zea-Flores G, Nutman T. Immunologic responses to repeated ivermectin treatment in patients with onchocerciasis. *J Infect Dis*; 1991, 164: 581-587.
11. Soboslai P, Dreweck C, Hoffmann W, Luder C, Heuschkel C, Gorgen H, et al. Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis.

- Reversal of lymphocytopenia, cellular anergy and deficient cytokine production after single treatment. *Clin Exp Immunol*; 1992, 89: 407-413.
12. Akuffo H, Maasho K, Lavebratt C, Engstrom K, Britton S. Ivermectin-induced immunopotentiation in onchocerciasis: recognition of selected antigens following a single dose of ivermectin. *Clin Exp Immunol*; 1996, 103: 244-252.
13. Diazgranados-Sánchez JA, Barrios-Arrazola G, Costa JL, Burbano-Pabón J, Pinzón-Bedoya J. Ivermectina como alternativa terapéutica en neurocisticercosis resistente al tratamiento farmacológico convencional. *Rev Neurol*; 2008, 46: 671-674.
14. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, Schauber J. Over 25 years of clinical experience with ivermectin: an overview of safety for an increasing number of indications. *J Drugs Dermatol*; 2016, 15: 325-332.
15. Diazgranados-Sánchez JA, Mejía-Fernández JL, Chan-Guevara LS, Valencia-Artunduaga MH, Costa JL. Ivermectina como coadyuvante en la epilepsia refractaria. *Rev Neurol*; 2017, 65(7): 303-310.
16. Santana Almeida GA. Efectos de ivermectina como tratamiento coadyuvante en epilepsia refractaria basada en datos del Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña del año 2017-2018. Tesis de graduación. Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina; 2019.
17. Gramer I, Leidolf R, Döring B, Klintzsch S, Krämer E, Yalcin E, et al. Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs. *Vet J*; 2011, 189: 67-71.
18. González-Canga A, Fernández-Martínez N, Sahagún-Prieto A, García-Vieitez J, et al. Seguridad de la ivermectina: toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos. *Rev MVZ Córdoba*; 2010, 15(2): 2120-2137.
19. Iragüen D. Farmacovigilancia: Estudio de reacciones adversas a medicamentos en animales de compañía en las comunas del Gran Santiago. Tesis para optar al grado académico de Doctor en Ciencias Agropecuarias y Veterinarias. Universidad de Chile; 2010.
20. Monteiro R, Adams V, Keys D, et al. Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *J Small Anim Pract*; 2012, 53: 526-530.
21. Packer RMA, Shihab NK, Torres BBJ, Volk HA. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PloS ONE*; 2014; 9: e106026.

22. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*; 2001, 57: 2259-2264.
23. Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia*; 2005, 46: 224-235.
24. Mohanraj R, Brodie M. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *European Journal of Neurology*; 2006, 13: 277-282.
25. Volk HA, Matiasek LA, Feliu-Pascual AL, et al. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Vet J*; 2008, 176: 310-319.
26. Packer RM, Shihab NK, Torres BB, Volk HA. Responses to successive anti-epileptic drugs in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec*; 2005, 176: 203.
27. Pellegrino F, Pacheco E, Vazzoler ML. Características clínicas y respuesta al tratamiento de perros con epilepsia idiopática: 326 casos. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; 2011, (2)1: 129-144.
28. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*; 2010, 51(6): 1069-1077.
29. Potschka H, Fischer A, Löscher W et al. Resultados de las Intervenciones Terapéuticas en Epilepsia Canina y Felina. *BMC Vet Res*; 2015, 11:117 DOI 10.1186/s12917-015-0465-y.
30. Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract*; 2006, 47: 574-581.
31. Wessman A, Volk HA, Parkin T, Ortega M, Anderson TJ. Evaluation of quality of life in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*; 2014, 28: 510-514.
32. Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M, Ravizza T, Frasca A, Bartfai T, et al. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1beta. *Brain*; 2008, 131(Pt 12): 3256-3265.
33. Balosso S, Liu J, Bianchi ME, Vezzani A. Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-methyl-D-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating Toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. *Antioxid Redox Signal*; 2014, 21(12): 1726-1740.
34. Librizzi L, Noe F, Vezzani A, de Curtis M, Ravizza T. Seizure-induced brain- borne inflammation sustains seizure recurrence and

- blood-brain barrier damage. *Ann Neurol*; 2012, 72(1): 82-90.
35. Wilcox KS, Vezzani A. Does brain inflammation mediate pathological outcomes in epilepsy? *Adv Exp Med Biol*; 2014, 813: 169-183.
36. Gullov M, Gredal H, Ersboll AK, Alving J. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*; 2007, 21(4): 754-759
37. Hülsmeyer V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*; 2010, 24(1): 171-178.
38. Gullov CH, Toft N, Berendt M. A longitudinal study of survival in Belgian Shepherds with genetic epilepsy. *J Vet Intern Med*, 2012, 26(5): 1115-1120.
39. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, et al. Propuesta de consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria: Enfoque diagnóstico de la Epilepsia en Perros. *BMC Vet Res*; 2015, 148 DOI 10.1186/s12917-015-0462-1.
40. Cohen JJ. Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science*; 1992, 98 (1).
41. Johnson DH. The insignificance of statistical significance testing. *The Journal of Wildlife Management*; 1999; 63(3): 763-772.
42. Thompson B. Statistical, Practical and Clinical: How many kinds of significance do counselors need to consider? *Journal of Counsel Ing & Development*; 2011, 80(1): [DOI 10.1002/j.1556-6678.2002.tb00167.x](https://doi.org/10.1002/j.1556-6678.2002.tb00167.x)
43. Thrustfield M, Christkey R. *Veterinary Epidemiology*. Wiley-Blackwell; 2018.
44. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *BMC Vet Res*; 2014, 10: 257.
45. Muñana KR, Zhang D, Patterson EE. Placebo effect in canine epilepsy trials. *J Vet Intern Med*; 2010, 24(1): 166-170.
46. Ben-Menachem E, Sander JW, Privitera M, Gilliam F. Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy Behav*; 2010, 18(1-2): 24-30.
47. Faught E. Antiepileptic drug trials: the view from the clinic. *Epileptic Disord*; 2012, 14(2): 114-123.
48. Didier AD, Loor F. The abamectin derivative ivermectin is a potent P glycoprotein inhibitor. *Anticancer Drugs*; 1996, 7: 745-751.
49. Herranz JL. Farmacología en epilepsia. ¿Hacia dónde vamos? *Rev Neurol*; 2004, 38(2): 167-172.
50. West CL, Mealey KL. Assessment of antiepileptic drugs as substrates for canine P-glycoprotein. *J Am Vet Res*; 2007, 68: 1106-1110.
51. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Farmacoresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y

- neurobiológicos. Rev Neurol; 2015, 61(4): 159-166.
52. Begley DJ. ABC transporters and the blood-brain barrier. Curr Pharm Des; 2004, 10: 1295-1312.
 53. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. Brain; 2002, 125: 22-31.
 54. Alves L, Hülsmeyer V, Jaggy A, Fischer A, Leeb T, Drögemüller M. Polymorphisms in the *ABCB1* Gene in Phenobarbital Responsive and Resistant Idiopathic Epileptic Border Collies. J Vet Intern Med; 2011, 25(3): 484-489.
 55. Gagliardo T, Gandini G, Gallucci A, Menchetti M, Bianchi E, Turba ME, et al. ABCB1 c.-6-180T>G polymorphism and clinical risk factors in a multi-breed cohort of dogs with refractory idiopathic epilepsy. Vet J; 2019, 253: 105378.
doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105378
 56. Frampton JE, Scott LJ. Zonisamide. A review of its use in the management of partial seizures in epilepsy. CNS Drugs; 2005, 19(4): 347-367.
 57. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. Epilepsy Behav; 2015, 49: 13-16.
 58. Van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. Semin Cell Dev Biol; 2015, 38: 26-34.
 59. Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, Aronica E. Glia as a source of cytokines: implications for neural excitability and survival. Epilepsia; 2008a, 49 (Suppl 2): S24-32.
 60. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. Brain Behav Immun; 2008b, 22: 797-803.
 61. Merbl Y, Sommer A, Chai O, Aroch I, Zimmerman G, Friedman A, et al. Tumor necrosis Factor- α and Interleukin-6 Concentrations in Cerebrospinal Fluid of Dogs After Seizures. J Vet Intern Med; 2014, 28: 1775-1781.
 62. Hanael E, Veksler R, Friedman A, Bar-Klein G, Senatorov Jr, V, Kaufer D, et al. Blood-brain barrier dysfunction in canine epileptic seizures detected by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Epilepsia; 2019, DOI: 10.1111/epi.14739.
 63. Korn A, Golan H, Melamed I, et al. Focal cortical dysfunction and blood-brain barrier disruption in patients with post concussion syndrome. J Clin Neurophysiol; 2005, 22: 1-9.

64. Herrera-Vázquez O, Toledo Rojas A, Fleury A. Neuroinflamación y epilepsia. Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas; 2016, 19(1): 24-31.
65. Mlodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Zarowski M. Cytokines, epilepsy and antiepileptic drugs –is there a mutual influence? *Pharmacol Rep*; 2007, 59: 129-138.
66. Rodgers KM, Hutchinson MR, Northcutt A, Maier SF, Watkins LR, Barth DS. The cortical innate immune response increases local neuronal excitability leading to seizures. *Brain*; 2009, 132: 2478-2486.
67. Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res*; 2010, 89: 34-42.
68. Zattoni M, Mura ML, Deprez F, Schwendener RA, Engelhardt B, Frei K, et al. Brain infiltration of leukocytes contributes to the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *J Neurosc*; 2011, 31(11): 4037-4050.
69. Pernhorst K, Herms S, Hoffmann P, Cichon S, Schulz H, et al. TLR4, ATF-3 and IL8 inflammation mediator expression correlates with seizure frequency in human epileptic brain tissue. *Seizure*; 2013, 22(8): 675-678.
70. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, Wang X, Han C, Cui J, Deng X. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*; 2008, 57: 524-529.
71. Guha M, Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal*; 2001, 13: 85-94.
72. Tian B, Brasier AR. Identification of a nuclear factor kappa B-dependent gene network. *Recent Prog Horm Res*; 2003, 58: 95-130.
73. Vezzani A, Granata T. Brain Inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*; 2005, 46: 1724-1743.
74. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T, et al. Functional role of inflammatory cytokines and anti-inflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia*; 2002, 43 (Suppl 5): S30-5.
75. Ravizza T, Boer K, Redeker S, Spliet WG, van Rijen PC, Troost D, et al. The IL-1beta system in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neurobiol Dis*; 2006, 24(1): 128-143.
76. Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptative immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy.

- Neurobiology of disease; 2008, 29(1): 142-160.
77. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Bianchi ME, Vezzani A. Interleukin-1 type i receptor/Toll like receptor signaling in epilepsy: the importance of IL-1 beta and high-mobility group box 1. *J Intern Med*; 2011a, 270(4): 319-326.
78. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Iori V, Wright CI, et al. Interleukin-1b biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic acrivity in mice. *Neurotherapeutics*; 2011b, 8(2): 304-315.
79. Hanael E, Veksler R, Friedman A, Bar-Klein G, Senatorov Jr. VV, Kaufer D, Konstantin L, Elkin M, Chai O, Peery D, Shamir MH. Blood-brain barrier dysfunction in canine epileptic seizures detected by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Epilepsia*; 2019, 60:1005-1016.
80. Mueller R. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Vet Dermatol*; 2004, 15: 75-89.
81. Castro M. Estudio descriptivo de la eficacia clínica de un esquema terapéutico de ivermectina en caninos con demodicosis generalizada. Memoria Título Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias; 2011.
82. Moreno C. Evaluación de la eficacia del tratamiento con ivermectina oral en pacientes caninos afectados por demodicosis generalizada. Memoria Título Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias; 2009.
83. Bhatti SFM, De Risio L, Muñana K, Penderis J, Stein VM, Tipold A, Berendt M, et al. Propuesta de Consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria: tratamiento médico de la epilepsia canina en Europa. *BMC Vet Res*; 2015, 11:176 DOI 10.1186/s12917-015-0464-z.

CASO CLÍNICO: Sangrado intestinal y poliartritis como complicaciones en un perro con enteritis linfoplasmocítica.**CASE REPORT:** Intestinal blood and polyarthritis by IBD in a dog.María Fernanda Campuzano¹, Rodrigo Frávega Pérez²**Recibido:** 28 Diciembre 2019**Aprobado:** 25 Abril 2020**RESUMEN**

Se evaluó un paciente canino de 2 años debido a un curso crónico de vómitos y melena. Debido a la caída progresiva en su nivel de hematocrito y la necesidad de varias transfusiones, se realizó una laparotomía exploratoria y con un dispositivo endoluminal se resecó una sección de yeyuno lesionado. Durante el período postoperatorio, el paciente desarrolló peritonitis séptica debido a la filtración intestinal y dolor poliarticular incapacitante. La peritonitis se manejó con cirugía y antibióticos. El análisis confirmó una poliartritis supurativa estéril. La biopsia intestinal reveló enteritis linfoplasmocítica grave. Tanto los signos digestivos como la poliartritis se resolvieron con terapia inmunosupresora.

Palabra clave: poliartritis, enteritis, inmunomediado.**ABSTRACT**

A 2 year old canine patient was evaluated for a chronic course of vomitina n melena. Due to the progressive drop in his CBC level and the need for several transfusions, an exploratory laparotomy was performed and section of the injured jejunum was resected with an endoluminal device. During the postoperative period, the patient developed septic peritonitis due to intestinal leakage and disabling polyarticular pain. Peritonitis was managed with surgery and antibiotics. Analysis confirmed sterile suppurative polyarthritis. Intestinal biopsy revealed severe lymphoplasmacytic enteritis. Both the digestive signs and the polyarthritis resolved with immunosuppressive therapy.

Key Word: polyarthritis, IBD.

¹ MV. Programa de Residencia Hospital Veterinario de Santiago, Chile.² MV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Veterinario de Santiago, Chile.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en perros es un grupo de trastornos inflamatorios idiopáticos, crónicos y recurrentes del tracto gastrointestinal que están mediados inmunológicamente^{1, 2}. Los orígenes de este trastorno inmunitario no están suficientemente claros³. El diagnóstico se basa en biopsias gastrointestinales y la exclusión de otras causas de signos crónicos de enfermedad gastrointestinal. Las estrategias actuales de tratamiento apuntan a reducir y eliminar la inflamación intestinal. Las pautas específicas para el tratamiento de la EII incluyen alguna combinación de tratamiento dietético y farmacológico con el protocolo óptimo aún por definir⁴. Los signos clínicos clave incluyen vómitos, diarrea y pérdida de peso, y las lesiones histopatológicas de inflamación pueden afectar el estómago, el intestino delgado y / o el colon⁵⁻⁷. En casos severos, las principales complicaciones clínicas de esta enfermedad son la desnutrición proteica que produce caquexia y efusiones⁴. Las manifestaciones extraintestinales de la EII se observan con frecuencia en humanos, con más de 100 entidades de enfermedad diferentes descritas⁸⁻¹⁴. Las manifestaciones extraintestinales de la EII se han informado con poca frecuencia en perros y gatos, pero pueden incluir enfermedad hepatobiliar (por ejemplo, colangiohepatitis), nefritis, pancreatitis¹⁵, tromboembolismo¹⁶ y trombocitopenia¹⁷. Ni la poliartritis ni las hemorragias digestivas que necesitan cirugía han sido reportadas en la literatura veterinaria. El propósito de este estudio reportado aquí es documentar la posible asociación causal de la EII canina con la poliartritis de causa indeterminada e informar la necesidad inesperada de enterectomía para corregir el sangrado intestinal en un perro joven.

CASO CLÍNICO

Un Bulldog inglés de 1.5 años de edad fue derivado al servicio de gastroenterología del

Hospital Veterinario de Santiago, debido a signos digestivos crónicos (curso 3 meses), caracterizados por vómitos y, en menor medida, diarrea. En los días previos a la consulta, registraba perdida de peso, debilidad progresiva y aumento en la frecuencia de los vómitos, sin pérdida del apetito. En otro centro Veterinario le habían realizado 2 enterotomías por sospecha de cuerpo extraño intestinal. En ambas ocasiones se extrajo desde yeyuno material vegetal, entre otros bezoares de volumen variable. Desde la última cirugía (3 semanas antes de la consulta), el paciente presentaba melena intermitente, por lo que recibió 2 transfusiones de sangre entera. También se le administró inhibidores de la bomba de protones, sucralfato y dieta casera de fácil digestión (pollo con arroz), pero nunca presentó mejoría.

El examen físico destacó emaciación, membranas mucosas pálidas y letargo. La transfusión de sangre urgente se realiza debido a anemia severa (Hct 13%; intervalo de referencia [RI] 35-45%), después de las pruebas de compatibilidad y tipificación. Un CBC reveló anemia regenerativa (Hct 15%, reticulocitos 77.6; RI 30-60) con leucocitosis (21300 cel / μ L; RI 5500-13000 cel / μ L) y desplazamiento a la izquierda (852 bandas / μ L, RI <500 cel / μ L). El tiempo de coagulación y los electrolitos son normales. Un perfil bioquímico reveló hipoalbuminemia (2.7 gr / dl; rango 2.8-4.0) e hipoglobulinemia (2.1 gr / dl; IR 2.8-4.4). Una ecografía abdominal mostró enteritis moderada sin linfadenopatía yeyunal con glándulas adrenales en el límite inferior (2,5 mm; IR 3-4 mm). El cortisol basal fue <1 μ g / dL (RI 1.1-8.5 μ g / dL). Sin embargo, la relación cortisol / ACTH descartó un hipocortisolismo (cortisol 4,7 mcg / dl [segunda medición] y ACTH 76,6 pg / dl, relación 0,06; Hipocortisolismo <0,001^{18, 19}). Ante la sospecha de enteritis crónica, el régimen de exclusión dietética se inició junto con

omeprazol (1 mg / kg cada 24 h IV) y ondansetrón (0,5 mg / kg cada 12 h). El séptimo día, la endoscopia digestiva alta se decide debido a la persistente melena y la necesidad de nuevas transfusiones de sangre. Debido a que la evaluación de la mucosa esofágica, gástrica y duodenal fue normal, se decidió la laparotomía. Cuando no se detectaron cambios consistentes a nivel de la serosa, se realizó una endoscopia a través de duodenotomía para explorar el duodeno distal y la mucosa yeyunal proximal. Con la ayuda de esta técnica, una sección yeyunal considerada patológica para el examen macro se reseca con anastomosis posterior y caracterización histopatológica. El paciente evoluciona bien, la melena desaparece, pero al tercer día de la cirugía (día 10), aparecen fiebre, anorexia, vómitos y letargo. Una ecografía de control reveló derrame peritoneal, enteritis difusa, íleo y gastrectasia. La citología mostró abundantes neutrófilos, sin la presencia de bacterias. Sin embargo, la diferencia de lactato en el fluido sanguíneo y la diferencia de glucosa en el fluido sanguíneo son compatibles con la peritonitis séptica ($<2 \text{ mmol/L}$ y $>20 \text{ mg/dL}$, respectivamente). Se inicia imipenem (10 mg / kg cada 8 h IV). En una segunda laparotomía, la fuga anastomótica se confirma y repara junto con el lavado peritoneal y la postura de la sonda nasogástrica. Se prescribe metoclopramida (bolo inicial de 0.5 mg / kg seguido de 0.1 mg / kg / h CRI) y metadona (0.2 mg / kg q6 h IV). Durante los próximos días el paciente evoluciona parcialmente, no presenta fiebre ni vómitos, pero es letárgico, anoréxico, hay una cantidad moderada de derrame peritoneal y su hemodinamia es inestable. Se mejoró la circulación con 30 ml / kg de cristaloide isotónico. Una tercera laparotomía (Día 13) descartó la fuga anastomótica. Durante los próximos días, el paciente se manejó con drenaje abdominal intermitente con guía de ultrasonido, alimentación enteral por sonda, imipenem y cristaloide

isotónico, complementado con potasio y metoclopramida (3 ml / kg / h). En el tercer día de la última cirugía (Día 16) el paciente continúa sin melena, presentó un derrame peritoneal discreto pero presentaba fiebre, letargo, vómitos e hiperestesia, evitaba caminar con evidente poliartralgia. Debido a la pobre evolución y la alta sospecha de patología digestiva mediada por el sistema inmune, comenzó la terapia con dexametasona (0.5 mg / kg cada 24 h).

RESULTADO Y SEGUIMIENTO

En el tercer día de corticosteroides, el paciente recuperó el apetito, mejoró la marcha y no evidenciaba dolor en las articulaciones. Se decidió cambiar a prednisona y se inició la alimentación voluntaria con dieta hidrolizada. El día 17 de la hospitalización se informó artritis supurativa estéril en la citología (Figura 1) y el paciente continuaba con una recuperación franca, sin vómitos, heces normales y buen apetito.

El cultivo aeróbico del derrame peritoneal produjo un crecimiento moderado de *Enterococcus* sp y *Escherichia coli*. *Enterococcus* fue sensible solo a vancomicina e imipenem y *E. coli* fue sensible sólo a amikacina e imipenem. El día 20, el paciente es dado de alta con prednisona (1 mg / kg cada 12 h VO), famotidina (1 mg / kg cada 24 h VO), dieta hidrolizada y Maropitant (2 mg / kg cada 24 h).

En la segunda semana de alta, el análisis histopatológico confirmó la enteritis linfoplasmocítica asociada con una lesión ulcerosa de la mucosa. Comienza una disminución progresiva de la dosis de prednisona, hasta que se suspende por completo al cuarto mes. Hasta la fecha, han pasado 10 meses desde el alta hospitalaria. El paciente ha normalizado su peso, sus heces son normales, presenta vómitos ocasionales y su terapia es comida hidrolizada.



Figura1. Citología de fluido articular. Nótese el predominio de PMN en ausencia de otros microorganismos.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones extraintestinales de la EII son numerosas en humanos y van desde hallazgos incidentales hasta trastornos que amenazan la vida⁷. La hemorragia gastrointestinal en un entorno de EII humana se ha asociado tradicionalmente con colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn (EC) se menciona en la mayoría de los libros de texto como una causa inusual de hemorragia masiva en el 0,9-6% de los pacientes²⁰⁻²³. Representan un desafío diagnóstico y terapéutico. En una serie de casos publicados por el grupo Belaiche²⁴, encontraron que la hemorragia era más frecuente en la enfermedad del colon (85%) que en la enfermedad aislada del intestino delgado (15%) ($p <0,0001$). El origen del sangrado se identificó en el 65% de los casos, mediante colonoscopia (60%), angiografía (3 pacientes) o en cirugía (1 paciente). La lesión sanguinolenta fue una úlcera en el 95% de los casos. El tratamiento fue quirúrgico en el 20,5% de los casos. Aunque los libros de texto veterinarios mencionan la EII como causa de melena, en la gran serie de casos publicados, este signo clínico no aparece²⁵⁻²⁷. En una revisión retrospectiva de los registros médicos de 82 perros que tenían una úlcera macroscópica en la mucosa gástrica o intestinal diagnosticada directamente en la

endoscopia, cirugía o necropsia, la EII fue la causa en el 7%, diagnosticada principalmente en necropsias²⁸. El sangrado parece ser frecuente en la EII, pero es subclínico en la gran mayoría de los casos. En el estudio de Fitzgerald²⁸ solo indicó cirugía a pacientes con perforación gastrointestinal. Una revisión exhaustiva en PubMed no logró encontrar casos de hemorragia gastrointestinal refractaria al tratamiento médico en perros con EII.

Si bien hubo una respuesta dramática a los corticoides, es difícil saber si el sangrado podría haberse controlado solo con terapia inmunosupresora. Por otro lado, el diagnóstico en ese momento era incierto. Debido a la refractariedad del sangrado y las sucesivas caídas de la HCT, el control quirúrgico se realizó con soporte endoscópico. Esta maniobra también es novedosa y no se ha publicado en medicina veterinaria. En humanos, se recomienda el tratamiento quirúrgico general en pacientes con hemorragia masiva no estabilizada por transfusión y en pacientes con hemorragia potencialmente mortal o hemorragia masiva recurrente²⁴.

La poliartritis observada en este caso podría ser una reacción a medicamentos, infección o parte del fenómeno inmunomediado relacionado con el intestino. La poliartritis reactiva secundaria a infecciones crónicas es una complicación bien estudiada en las personas²⁹. En este paciente observamos una infección abdominal relativamente crónica secundaria a la fuga anastomótica y se originó la peritonitis recurrente. Aunque, en medicina veterinaria, la existencia de poliartritis reactiva secundaria a infecciones sistémicas como endocarditis, piometra y pioderma profunda, se comenta en algunos capítulos de libros de texto³⁰, la evidencia es pobre. Está demostrado que la inyección intraperitoneal de LPS en ratones de laboratorio es capaz de inducir inflamación articular. Esta inflamación alcanza un pico a los 57 días³¹. En medicina veterinaria solo se ha descrito bien en endocarditis bacteriana³² y, en menor medida, piometra³³. Es probable que sólo las infecciones de varias semanas sean capaces de generar poliartritis reactiva. Teniendo esto en cuenta, parece poco probable que la inflamación articular de este paciente se deba a peritonitis.

La causa más común de poliartritis en los perros es el inmuno-mediada primaria no erosiva³⁴, y la causa más común de poliartritis secundaria es el lupus sistémico³⁵. En este caso, no es posible definir si se trata de comorbilidad o si está relacionada con la EII. Se rechazó la medición de ANA y factor reumatoide, porque carecen de especificidad para la existencia de cualquier enfermedad inflamatoria o infecciosa crónica^{30,34,36,37}. Del mismo modo, se decidió no tomar radiografías de las articulaciones afectadas por dos razones. Por un lado, la artropatía por EII en personas tiene un patrón no erosivo. Y, por otro lado, parecía improbable que la toma de esos análisis modificara el enfoque terapéutico.

En humanos, la artritis es la complicación extra intestinal más común de la EII^{36,38}. En la EII humana, hay artropatía periférica y axial³⁹. El más frecuente es el periférico, que se clasifica en los tipos I y II. El tipo I acompaña a los signos gastrointestinales y el tipo II genera crisis que no coinciden con las crisis gastrointestinales⁴⁰⁻⁴². El diagnóstico es clínico, pero debe ser evaluado por un reumatólogo³⁹. Las artropatías periféricas tipo I generalmente coinciden con la enfermedad activa de la EII. Por lo tanto, el tratamiento de la EII subyacente generalmente resuelve las artropatías periféricas^{38,40}. En medicina veterinaria, la artropatía secundaria a enfermedades digestivas crónicas se clasifica como tipo III o enteropática y se menciona en los libros de texto. Sin embargo, no existe una publicación que relacione sistemáticamente la EII con la poliartritis en animales pequeños. En una evaluación retrospectiva de 52 perros con poliartritis supurativa no séptica³⁵, 2 casos se clasificaron como poliartritis enteropática, uno de ellos positivo para *Campylobacter* fecal y el otro para *Toxocara canis*. Aunque la relación causa efecto es cuestionable, ninguno tenía EII. En otro análisis retrospectivo de 83 casos de poliartritis mediada por el sistema inmune, en un solo caso podría estar relacionado con la EII⁴³. Sin embargo, el 24% de los 83 casos eran pastores alemanes, una raza en la que la prevalencia de enfermedades gastrointestinales crónicas es alta. Además, debido a la naturaleza retrospectiva del trabajo, no es posible determinar si hubo signos gastrointestinales durante el diagnóstico de poliartritis, ni si la inflamación de las articulaciones se detuvo con el tratamiento de la EII. Desafortunadamente, dado que ambos fenómenos se tratan de manera similar, es difícil saber si son entidades diferentes o están relacionadas. En cualquier caso, la literatura veterinaria actual permite diagnosticar una poliartritis mediada por el sistema inmunitario de tipo III o enteropática, con un líquido sinovial

inflamatorio en el contexto de una enfermedad. En conclusión, este es el primer caso que relaciona de manera temporal y directa la EII con poliartritis. Este fenómeno podría estar relacionado con la artropatía periférica tipo I, observada en personas con enfermedad de Crohn. Además, describe el manejo quirúrgico de una hemorragia digestiva, refractaria a la terapia médica. Otro fenómeno inusual, no reportado en

la literatura. Se necesita investigación adicional sobre las manifestaciones extraintestinales de la EII, ya que tienen el potencial de ser una fuente importante de morbilidad y mortalidad con efectos de largo alcance tanto en el manejo como en el pronóstico a largo plazo de los pacientes afectados

REFERENCIAS

1. Sartor RB. Clinical applications of advances in the genetics of IBD. *Rev Gastroenterol Disord*; 2003, 3 (Suppl 1): S9–17.
2. Heilmann RM, Suchodolski JS. Is inflammatory bowel disease in dogs and cats associated with a Th1 or Th2 polarization? *Vet Immunol Immunopathol*; 2015, 168: 131–134.
3. Packey CD, Sartor RB. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J Intern Med*; 2008, 263: 597–606.
4. Hall EJ, German AJ. Diseases of the Small Intestine. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Medicine - Diseases of the Dog and the Cat*, 8 ed. Philadelphia: Saunders; 2016: pp1526–1572.
5. German A, Hall EL, Day MJ. Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *J Vet Intern Med*; 2003, 17: 8–20.
6. Rankin GB. Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease (1990). *Med Clin N Am*; 1990, 74: 39–50.
7. Hamatz A. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Clin N Am*; 1994, 78: 1387–95.
8. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, et al. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics*; 2005, 116: e439–e444.
9. Cardile S, Randazzo A, Valenti S, Romano C. Pancreatic involvement in pediatric inflammatory bowel diseases. *World J. Pediatrics*; 2015, 11(3): 207-211.
10. Nunes IS, Abreu M, Corujeira S, et al. Tracheitis - A Rare Extra-Intestinal

11. Manifestation of Ulcerative Colitis in Children. GE. Port J Gastroenterol; 2016, 23(5): 259-263.
12. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV Jr, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. World J Gastroenterol; 2017, 23(32): 5836-5848.
12. Wiens J, Rankin JA, Then KL. Arthropathies in Inflammatory Bowel Disease: A Review for Clinicians. Gastroenterol Nurs; 2017, 40(6): 496-503.
13. Schneider SL, Foster K, Patel D, Shwayder T. Cutaneous manifestations of metastatic Crohn's disease. Pediatr Dermatol; 2018, 35(5): 566-574.
14. Simpson KW. Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. J Small Anim Pract; 2015, 56: 40-49.
15. Ana M. L. Jacinto, Alison E. et al. Thromboembolism in Dogs with Protein-Losing Enteropathy with Non-Neoplastic Chronic Small Intestinal Disease. J Am Anim Hosp Assoc; 2017, 53; 3: 185-192.
16. Ridgway J, Jergens AE, Niyo Y. Possible Causal Association of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease with Thrombocytopenia in the Dog. J Am Anim Hosp Assoc; 2001, 37:65-74.
17. Lathan P, Scott-Moncrieff JC, Wills RW. Use of the cortisol-to-ACTH ratio for diagnosis of primary hypoadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med; 2014, 28(5): 1546-1550.
18. Boretti FS, Meyer F, Burkhardt WA, Riond B. Evaluation of the Cortisol-to- ACTH Ratio in Dogs with Hypoadrenocorticism, Dogs with Diseases Mimicking Hypoadrenocorticism and in Healthy Dogs. J Vet Intern Med; 2015, 29(5): 1335- 1341.
19. Homan WP, Tang CK, Thorbjarnarson B. Acute massive hemorrhage from intestinal Crohn's disease. Arch Surg; 1976, 111: 901-905.
20. Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ. Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. Ann Surg; 1991, 213: 207-211.
21. Cirocco WC, Reilly JC, Rusin LC. Life-threatening hemorrhage and exsanguination from Crohn's disease. Report of four cases. Dis Colon Rectum; 1995, 38: 85-95.

22. Driver CP, Anderson DN, Keenan RA. Massive intestinal bleeding in association with Crohn's disease. *J R Coll Surg Edinb*; 1996, 41: 152–154.
23. Belaiche J, Louis E, D'Haens G, et al. Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of a unique series of 34 patients. *Belgian IBD Research Group. Am J Gastroenterol*; 1999, 94(8): 2177-2181.
24. Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, Chandler ML. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J Small Anim Pract*; 2004, 45(7): 336-342.
25. Allenspach K, Culverwell C, Chan D. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Vet Rec*; 2016, 178(15): 368.
26. Marchesi MC. The role of diet in managing inflammatory bowel disease affected dogs: a retrospective cohort study on 76 cases. *Vet Ital*; 2017, 53(4): 297-302.
27. Fitzgerald E, Barfield D, Lee KC, Lamb CR. Clinical findings and results of diagnostic imaging in 82 dogs with gastrointestinal ulceration. *J Small Anim Pract*; 2017, 58(4): 211-218.
28. Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin North Am*; 2017, 31(2): 265-277.
29. Stone M. Immune-Mediated Polyarthritis and other polyarthritides. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Medicine - Diseases of the Dog and the Cat*, 8 ed. Philadelphia: Saunders; 2016: 2152.
30. Yoshino S1, Sasatomi E, Ohsawa M. Bacterial lipopolysaccharide acts as an adjuvant to induce autoimmune arthritis in mice. *Immunology*; 2000, 99(4): 607-614.
31. Sykes JE, Kittleson MD, Chomel BB, et al. Clinicopathologic findings and outcome in dogs with infective endocarditis: 71 cases (1992–2005). *J Am Vet Med Assoc*; 2016, 228:1735–1747.
32. Klainbart S, Ranen E, Glikman G, et al. Hindlimb lameness and gait abnormalities in bitches with pyometra. *Vet Rec*; 2014, 175(2): 46.
33. Jacques D, Cauzinille L, Bouvy B, Dupré G. A retrospective study of 40 dogs with polyarthritis. *Vet Surg*; 2002, 31(5): 428-434.

34. Rondeau M, Walton R, Bissett S, et al. Suppurative, Nonseptic Polyarthropathy in Dogs. *J Vet Intern Med*; 2005, 19: 654–662.
35. Arvikar SL & Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musc Med*; 2011, 4(3): 123–131.
36. Stone M. Systemic lupus erythematosus. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Medicine - Diseases of the Dog and the Cat*, 8 ed. Philadelphia: Saunders; 2016: 2176-2186.
37. Ott C & Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD (2013). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 2013, 10(10): 585-595.
38. Wiens J, Rankin J, Then K. Arthropathies in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Nurs*; 2017, 40(6): 496-503.
39. Lakatos L, Pandur T, Balogh D, et al. Association of Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*; 2003, 9(10): 2300–2307.
40. Lugering N, Kucharzik T, Fisahn M, Domschke W, Stoll R. Crohn's disease (CD) patients suffering from peripheral arthritis or ankylosing spondylitis reveal restricted T cell receptor V beta regions in different temporal phases of disease. *Clin Exp Immunol*; 1996, 105(2): 278–284.
41. McEniff N, Eustace S, McCarthy C, O'Malley M, O'Morain, Hamilton S. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease assessment by computed tomography. *Clin Imaging*; 1995, 19: 258–262.
42. Stull J, Eason M, Carr A, Waldner C. Canine immune-mediated polyarthritis: Clinical and laboratory findings in 83 cases in western Canada (1991–2001). *Can Vet*; 2008, 49: 1195–1203.
43. Johnson KC, Mackin A. Canine immune-mediated polyarthritis: part 2: diagnosis and treatment. *J Am Anim Hosp Assoc*; 2012, 48(2): 71-82.