

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA
EXOCRINA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
(COLITIS LINFOCÍTICA-PLASMOCÍTICA) ASOCIADAS EN TRES
PACIENTES CANINOS MENORES DE UN AÑO**

“por”

GARCÍA VALLARINO, Santiago
ROSA NÚÑEZ, María Gabriela

TESIS DE GRADO presentada como uno de los
requisitos para obtener el título de Doctor en
Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Estudio de Caso

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2013**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Presidente de mesa

Segundo miembro (Tutor)

Dra. Claudia Della Cella

Tercer miembro

Fecha:

Autores:

Gabriela Rosa

.

.....
Santiago García

AGRADECIMIENTOS

A nuestra tutora Dra. Claudia Della Cella por habernos brindado la oportunidad de participar en este estudio de caso junto a ella y por la ayuda brindada.

Al Dr. Alejandro Benech por la paciencia y voluntad para aclarar nuestras dudas en forma totalmente desinteresada.

Propietarios de los pacientes que ayudaron en la realización del seguimiento.

Al personal de biblioteca por la paciencia y colaboración brindada.

A nuestra familia por todo su apoyo y cariño durante toda la carrera.

A nuestros amigos y compañeros de estudio.

Todas las personas que nos dieron su apoyo a lo largo de nuestra formación universitaria.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	6
<u>RESUMEN</u>	7
<u>SUMMARY</u>	8
<u>INTRODUCCIÓN</u>	9
<u>OBJETIVOS</u>	11
<u>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u>	12
Insuficiencia pancreática exocrina.....	12
Recordatorio anatómico y fisiológico del páncreas.....	12
Definición.....	14
Etiología.....	14
Fisiopatología.....	16
Cuadro clínico.....	18
Diagnóstico.....	20
Tratamiento.....	23
Pronóstico.....	26
Enfermedad Inflamatoria intestinal.....	27
Recordatorio anatómico, fisiológico e inmunitario del intestino grueso.....	27
Introducción a enfermedad inflamatoria intestinal.....	29
Colitis linfocítica plasmocítica.....	30
Definición.....	30
Etiopatogenia.....	30
Fisiopatología.....	31
Presentación clínica.....	32
Diagnóstico.....	33
Tratamiento.....	37
Pronóstico.....	41
1. <u>MATERIALES Y MÉTODOS</u>	42
2. <u>RESULTADOS</u>	46
3. <u>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</u>	49

4. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	52
--	----

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Productos secretados por el páncreas exocrino.....	13
Tabla 2: Etiologías potenciales de la AAP en el perro.....	15
Tabla 3: Diagnóstico diferencial de diarrea crónica de intestino delgado.....	20
Tabla 4: Etiología de la diarrea del intestino grueso.....	33
Tabla 5: Características de los animales a estudiar.....	42
Tabla 6: Protocolo terapéutico.....	45
Tabla 7: Informe histopatológico de las muestras de biopsia intestinal.....	46
Tabla 8: Resultados y evolución clínica en los tres pacientes.....	46
Figura 1: Resumen de las modificaciones intraluminales y extraluminales en la IPE.....	18
Figura 2: Representación de los elementos que integran el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT).....	28
Figura 3: Imagen endoscópica de colitis linfocítica-plasmocítica en un perro.....	35
Figura 4: Sección histopatológica del intestino grueso de un perro con EII del colon.....	36
Figura 5: Índice de la actividad de la EIIC (CIBDAI).....	37

1. RESUMEN

Se realizó el seguimiento de tres pacientes caninos menores de un año de edad en los que se presentan asociadas la insuficiencia pancreática exocrina y la enfermedad inflamatoria intestinal específicamente colitis linfocítica-plasmocítica.

Entre los estudios colaterales realizados, se utilizó la TLI (tripsina inmunoreactiva) para confirmar el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina y colonoscopia con toma de biopsia (estudio histopatológico) para la confirmación del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis linfocítica-plasmocítica).

Luego de confirmada la asociación de ambas patologías en nuestros tres pacientes se procedió a realizar el tratamiento en forma conjunta para ambas patologías, esto incluyó modificación de la dieta, administración de enzimas pancreáticas y combinación de fármacos acordes a dichas patologías y a la situación de cada paciente. Con la aplicación del tratamiento se logró el control efectivo de ambas patologías.

Se han realizado controles en forma periódica y nuestros tres pacientes se encuentran en forma estable.

2. SUMMARY

We monitored three canine patients under one year of age presenting exocrine pancreatic insufficiency associated with inflammatory bowel disease specifically lymphocytic-plasmacytic colitis. Among the collateral studies performed we used TLI (trypsin like immunoreactivity) to confirm the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency and colonoscopy with biopsy (histopathology) to confirm the inflammatory bowel disease diagnosis (colitis lymphocytic-plasmacytic).

After confirming the association of both pathologies in our three patients we treated both pathologies jointly, including: diet modification; pancreatic enzymes administration and a combination of drugs in line with these pathologies and each patient situation.

We achieved effective control of both diseases with the application of the treatment.

Controls were performed periodically and our three patients are in a stable condition.

3. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es un síndrome causado por la síntesis y la secreción insuficiente de enzimas pancreáticas (Steiner, 2010), lo que redundaría en la malabsorción y malabsorción de los nutrientes dietéticos (Tams, 1998).

Lo más común es que la IPE sea consecuencia de una severa reducción en la masa pancreática debido a la atrofia acinar pancreática (AAP) o a la pancreatitis crónica (Simpson, 2003; Steiner, 2010). Otras causas infrecuentes son la hipoplasia pancreática y la neoplasia pancreática (Ettinger y Feldman, 2007).

La reducción de la secreción de las enzimas digestivas pancreáticas produce una alteración en la digestión de hidratos de carbono, lípidos y en menor medida de las proteínas, los cuales quedan en la luz intestinal causando diarrea osmótica de alto volumen y el desarrollo de una hipermultiplicación bacteriana secundaria.

La edad típica de comienzo es entre 1 y 5 años y muchas razas pueden verse afectadas, pero la mayor incidencia se observa en el Pastor Alemán, Collie de las fronteras o Border Collie, Pastor Alsaciano y Setter inglés (Simpson, 2003). Los síntomas clínicos característicos comprenden heces amarillentas o grisáceas, esteatorrea, aumento del volumen de las heces y la frecuencia de defecación. Los animales presentan estado general pobre y marcada pérdida de peso a pesar de un apetito voraz y en ocasiones pica (Ettinger y Feldman, 2007).

La historia y los signos clínicos de la IPE son inespecíficos y no se distinguen de otras causas de malabsorción intestinal. Por este motivo en el diagnóstico diferencial de la IPE debemos tener en cuenta los trastornos de malabsorción del intestino delgado.

Para realizar el diagnóstico definitivo la prueba de elección es la medición de la inmunorreactividad de tipo tripsina canina en el suero (cTLI) (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

El tratamiento básico para la IPE es la suplementación con enzimas pancreáticas, modificación de la dieta y tratamiento farmacológico de sostén.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) hace referencia a un grupo diverso de trastornos gastrointestinales, idiopáticos, crónicos, reincidentes, que se caracterizan por cambios inflamatorios de la mucosa mediados inmunológicamente (Jergens y Simpson, 2012) y por signos digestivos persistentes o recurrentes. Estos cambios inflamatorios incluyen anomalías de la arquitectura e infiltración difusa dentro de la lamina propia con diversas poblaciones de células inflamatorias que incluyen: linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos o cualquier combinación de estas (Schaer, 2006).

La EII se ha clasificado histológicamente de diferentes maneras: según el tipo de infiltrado inflamatorio encontrado (linfocítico, plasmocítico, eosinofílico, neutrofílico o granulomatoso), la patología encontrada en la mucosa (atrofia de las vellosidades, fusión o colapso de las criptas), la distribución de las lesiones (focal o generalizada, superficial o profunda), la severidad (leve, moderada, grave), el engrosamiento de la mucosa (leve, moderado, grave) y topografía

(fondo gástrico, antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon ascendente, colon descendente) (Ettinger y Feldman, 2007; Rodríguez, 2010).

Si bien se desconoce la causa exacta de la EII, actualmente se considera que tiene una patogénesis multifactorial (Chandler, 2008), estando implicados factores genéticos, alimentarios, bacterianos, inmunológicos y de permeabilidad de la mucosa (Birchard y Sherding, 2002).

La EII afecta fundamentalmente a perros de edad media o avanzada pero en ocasiones se ha presentado en animales menores de 4 meses (Tams, 1998).

Los síntomas son inespecíficos y variables dependiendo del sector del tracto gastrointestinal afectado, siendo lo más característico la diarrea crónica cuando se afecta el intestino. Cuando la porción afectada es el intestino grueso, los animales presentan diarrea crónica de intestino grueso, con aumento de la frecuencia de defecación, disminución de la consistencia de las heces, presencia de moco, tenesmo y hematoquecia (Tams, 1998; Birchard y Sherding, 2002).

Para llegar a un diagnóstico definitivo de la EII, debemos descartar otras patologías que cursan con vómito y diarrea crónica.

La forma de diagnosticar dicha patología de forma definitiva, se basa en la realización de endoscopia con toma de biopsia de los sectores que se sospechen afectados (estómago, intestino delgado e intestino grueso) para el posterior estudio histopatológico.

El tratamiento se basa en la modificación de la dieta junto a un tratamiento farmacológico que incluye antiinflamatorios/inmunosupresores solos o combinados, antibióticos y modificadores de la motilidad colónica.

El objetivo de nuestro trabajo es comunicar la asociación de ambas enfermedades, en contraposición con lo propuesto en la bibliografía donde se describe que la IPE puede coexistir con enfermedad del intestino delgado, específicamente con una enteritis linfocítica-plasmocítica.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Presentación de tres casos clínicos donde se asocian la insuficiencia pancreática exocrina y la enfermedad inflamatoria intestinal, específicamente colitis linfocítica plasmocítica, en pacientes caninos menores de un año de edad que concurren a la consulta especializada de Gastroenterología del Centro Hospital Veterinario en Facultad de Veterinaria, UdelaR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar una actualización bibliográfica sobre la insuficiencia pancreática exocrina y la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis linfocítica plasmocítica).

Plantear un protocolo diagnóstico correcto para cuando se presentan las dos enfermedades concomitantemente.

Aplicación de un protocolo terapéutico para cada caso en particular, que permita controlar ambas enfermedades.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

Recordatorio anatómico y fisiológico del páncreas

El páncreas es una glándula en forma de V situada en el abdomen craneal (Birchard y Sherding, 2002). Consiste principalmente en una rama derecha y una rama izquierda, con un cuerpo central pequeño en el que se unen las dos ramas. Anatómicamente, está estrechamente relacionado con el estómago, el hígado y el duodeno (Hall y col., 2012).

Los perros generalmente tienen dos conductos pancreáticos: el conducto pancreático principal (ductus pancreaticus) que desemboca en el duodeno (papila duodenal mayor) junto al conducto biliar común y el conducto accesorio (ductus pancreaticus accessorius) que desemboca en la papila duodenal menor, aproximadamente 1-3 cm distalmente a la papila duodenal mayor en el duodeno.

El lumen del conducto pancreático principal está separado del duodeno mediante el esfínter de Oddi, el cual es un esfínter muscular esencial para prevenir que el contenido duodenal entre en contacto con el pancreático (Steiner, 2010).

Se compone de una parte exocrina formada por células acinares y una parte endocrina formada por los islotes de Langerhans. Las funciones del páncreas endocrino son sintetizar y secretar una serie de polipéptidos reguladores siendo los más importantes la insulina y el glucagón (Steiner, 2010).

El páncreas exocrino tiene numerosas funciones, algunas están dadas por las células acinares que sintetizan y secretan muchas enzimas y zimógenos de enzimas digestivas necesarias para la digestión intraluminal de nutrientes (Steiner, 2010). En la tabla nº 1 se observan los productos producidos y secretados por el acino pancreático. Hay tres tipos de productos: los zimógenos de enzimas, las enzimas activas y otros productos no enzimáticos.

Tabla 1. Productos secretados por el páncreas exocrino

Enzimas secretadas como zimógenos	Enzimas secretadas en forma activa	Otros productos secretores
Tripsinógeno	Lipasa	Agua
Quimiotripsinógeno	Amilasa	Bicarbonato
Proelastasa	Carboxilesterasa	Procolipasa
Profosfolipasa	Desoxiribonucleasa	Factor intrínseco
Kalikreinógeno	Ribonucleasa	Factores antimicrobianos
		Inhibidor de tripsina secretora pancreática (PSTI)
Procarboxipeptidasa		Factores tróficos para el tracto gastrointestinal

(Steiner, 2010)

El páncreas exocrino cumple un papel esencial en los estadios iniciales de la digestión de proteínas, carbohidratos y grasas por la secreción de enzimas proteolíticas, amilolíticas y lipolíticas hacia el lumen del intestino delgado proximal (Anderson, 1999). La pérdida de tejido acinar puede llevar al deterioro de la digestión por producción inadecuada de estas enzimas, pero sin embargo el páncreas tiene una gran capacidad secretora de reserva y los signos clínicos de digestión deficiente no aparecen hasta que no se pierde el 90% de su capacidad secretora (Batt, 1993; Simpson, 2003; Westermarck y Wiberg, 2003; Steiner, 2010).

Aunque las enzimas pancreáticas ejecutan funciones digestivas esenciales, existen rutas alternativas de digestión para algunos nutrientes. Esta actividad enzimática residual probablemente se debe a las lipasas linguales y/o gástricas, a las pepsinas gástricas y a las esterasas y peptidasas de la mucosa intestinal. No obstante cuando la función pancreática exocrina está muy afectada, estas rutas alternativas de digestión son inadecuadas y se presentan los signos clínicos de malabsorción (Anderson, 1999; Westermarck y Wiberg, 2003; Hall y col., 2012).

Además de la síntesis y la secreción de zimógenos digestivos pancreáticos y enzimas, el páncreas exocrino también sintetiza y secreta otra serie de moléculas: el factor intrínseco, es necesario para la absorción de cobalamina, la colipasa necesaria para revertir la inhibición de la lipasa pancreática mediante sales biliares, bicarbonato el cual neutraliza el ácido gástrico que llega al duodeno, un inhibidor de la tripsina secretora pancreática (PSTI) el cual inhibe cualquier molécula de tripsina activada prematuramente protegiéndose a sí mismo de la autodigestión y factores antibacterianos que inhiben el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado proximal (Steiner, 2010).

Insuficiencia pancreática exócrina

DEFINICIÓN

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es un síndrome causado por la síntesis y la secreción insuficiente de enzimas pancreáticas (Steiner, 2010), lo que redonda en la maladigestión y malabsorción de los nutrientes dietéticos (Tams, 1998) y síntomas clínicos de malabsorción (Birchard y Sherding, 2002).

La IPE es considerada la causa más común de malabsorción en el perro (Simpson, 1991).

ETIOLOGÍA

Lo más común es que la IPE sea consecuencia de una severa reducción en la masa pancreática debido a la atrofia acinar pancreática (AAP) o a la pancreatitis crónica (Simpson, 2003; Steiner, 2010).

La hipoplasia pancreática congénita exocrina, o exocrina y endocrina se ha encontrado en cachorros en raras ocasiones (Batt, 1993; Anderson, 1999; Ettinger y Feldman, 2007).

Otra causa infrecuente de IPE es una obstrucción del conducto pancreático por un tumor en la masa pancreática (Hill's, comunicación personal, 2007), el más común es el Adenocarcinoma el cual se ha demostrado en humanos pero nunca en el perro de forma concluyente (Steiner, 2010). La neoplasia pancreática muy rara vez puede alterar el funcionamiento exocrino normal (Anderson, 1999), porque la malignidad del Adenocarcinoma conduce habitualmente a la muerte del paciente mucho antes de que se destruyan la mayor parte de las células pancreáticas exocrinas (Schaer, 2006).

Atrofia acinar pancreática (AAP): Es la causa más común de IPE grave en los perros (Batt, 1993; Anderson, 1999; Birchard y Sherding, 2002; Simpson, 2003; Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger, 2007; Steiner, 2010). La AAP es el resultado de la destrucción selectiva y progresiva de las células acinares que producen enzimas digestivas, lo que puede conducir a una pérdida casi completa de la capacidad secretora; generalmente la función endocrina del páncreas no se ve afectada (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger, 2007). La causa precisa de AAP aún no se ha determinado, a pesar de más de 50 años de estudio (Westermarck y Wiberg, 2003). En la tabla n°2 se citan etiologías potenciales de la AAP.

Tabla 2. Etiologías potenciales de la atrofia acinar pancreática en el perro

Hereditarias: Pastor Alemán, Collies, Setter Ingles
Problema acinar primario: Deficiencia secretoria del factor inhibidor de la tripsina
Nutricionales: malabsorción selectiva, deficiencia de minerales o de vitaminas (ej. E o B12)
Disminución del estímulo trófico: liberación anormal de colecitoquinina (cck)
Destrucción inmune: celulo-mediada, anticuerpos antipáncreas
Apoptosis

(Simpson, 2003)

Otros autores afirman, mediante estudios experimentales, que la AAP puede ser el resultado final de una obstrucción pancreática, isquemia, toxicidad, varias deficiencias o desbalances nutricionales, virosis y anomalía congénita primaria en el propio páncreas (Anderson, 1999; Westermarck y Wiberg, 2003).

La edad típica de comienzo es entre 1 y 5 años esto indica que el tejido pancreático exocrino de estos perros se muestra normal y funciona con normalidad en el curso temprano de la vida pero luego experimenta una atrofia progresiva con el tiempo. (Simpson, 1991; Batt, 1993; Simpson, 2003).

Muchas razas pueden verse afectadas especialmente las razas grandes, pero la mayor incidencia se observa en el Pastor Alemán, Collie de las fronteras o Border Collie, Pastor Alsaciano y Setter inglés (Simpson, 2003; Westermarck y Wiberg, 2003; Steiner, 2010), es muy raro que ocurra en razas de tamaño pequeño (Pibot y col., 2007).

Estudios recientes en Pastores Alemanes y Border Collie, han demostrado que la AAP tiene la característica típica de una enfermedad autoinmune e indican que este trastorno es el resultado de una pancreatitis linfocítica atrófica autoinmunitaria (Westermarck y Wiberg, 2002; Westermarck y Wiberg, 2003; Schaer, 2006; Ettinger y Feldman, 2007) y en ambas razas la predisposición para el desarrollo de la enfermedad podría heredarse en forma autosómica recesiva (Simpson, 1991; Anderson, 1999).

En estas dos razas la evolución de la atrofia acinar se ha dividido en una fase subclínica que se caracteriza por atrofia acinar parcial e infiltración linfocítica (linfocitos T) y en una fase clínica la cual se caracteriza por atrofia grave en la última fase (Westermarck y Wiberg, 2003).

La predisposición genética de la enfermedad y la infiltración marcada de linfocitos T durante la evolución de la atrofia acinar se han tenido en cuenta como pruebas principales de la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad (Ettinger y Feldman, 2007). Se demostró que la infiltración del tejido acinar

estaba dada por linfocitos T, y la posterior inmunotipificación mostro que eran células CD4+ T helper y células CD8+, representando principalmente células T citotóxicas (Westermarck y Wiberg, 2003).

Pancreatitis crónica: Es la causa más habitual de IPE en gatos y humanos. Se ha pensado que es una causa subyacente de IPE en los perros de edad avanzada pero su prevalencia aún no está establecida (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007). La fase final de la destrucción inflamatoria lentamente progresiva del páncreas es la fibrosis y la atrofia, la cual termina en IPE (Birchard y Sherding, 2002; Steiner, 2010).

La destrucción del páncreas endocrino puede acabar en una diabetes mellitus concurrente (Batt, 1993; Anderson, 1999; Birchard y Sherding, 2002; Ettinger y Feldman, 2007).

FISIOPATOLOGÍA

La reducción de la secreción de las enzimas digestivas pancreáticas produce una alteración en la digestión de los hidratos de carbono, lípidos y en menor medida de las proteínas, los cuales quedan en la luz intestinal causando diarrea osmótica de alto volumen y el desarrollo de una hipermultiplicación bacteriana secundaria. Además los ácidos grasos no digeridos son fermentados por las bacterias colónicas produciendo ácidos grasos hidroxilados los cuales inhiben la absorción de agua en el colon causando diarrea secretoria (Drazner, 1986; Simpson, 1991).

El déficit de enzimas digestivas pancreáticas se traduce en la malabsorción de nutrientes por un fallo en la digestión intraluminal (Morgan, 2004; Schaer, 2006); lo cual es una causa importante pero no la única de la malabsorción en la IPE canina (Tams, 1998). Otras causas que contribuyen a la malabsorción son: pérdida de la actividad trófica de las secreciones pancreáticas sobre la mucosa, disminución de la secreción de bicarbonato pancreático, sobrecrecimiento bacteriano y efectos directos de la desnutrición sobre la mucosa intestinal (Morgan, 2004).

Los cambios que ocurren en la mucosa del intestino delgado que contribuyen adicionalmente a la malabsorción de nutrientes, llevan a considerar que ocurre una enteropatía secundaria a la IPE (Simpson, 1991; Schaer, 2006).

Estos cambios incluyen actividad enzimática intestinal anormal, deterioro en la función de transporte intestinal, atrofia vellosa e infiltración celular inflamatoria (Tams, 1998; Schaer, 2006).

La hipermultiplicación bacteriana es una complicación frecuente de la IPE y puede ser responsable por muchas de las alteraciones morfológicas observadas en las biopsias del intestino delgado (Tams, 1998; Schaer, 2006); ya que puede contribuir de forma directa a los cambios de la mucosa (Anderson, 1999). La hipermultiplicación bacteriana se considera originada por: el aumento de la cantidad de sustrato para las bacterias en la luz del intestino delgado, la combinación de deterioro motor intestinal, depresión inmunitaria por la malnutrición y ausencia de factores antibacterianos en el jugo pancreático (Tams, 1998; Ettinger y Feldman, 2007).

En la mayoría de perros con IPE la hipermultiplicación bacteriana consiste en el incremento del número de bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas (con predominio de *Escherichia coli* y *Enterococos*), que pueden estar presentes en bajas concentraciones en animales normales (Anderson, 1999).

La secreción pancreática tiene un rol muy importante en la absorción normal de la cobalamina en el perro, lo que es atribuible a la presencia del factor intrínseco, (Simpson y col., 1989) cuya fuente principal es el páncreas (Steiner, 2010). La deficiencia de cobalamina es común en los perros con IPE. Se encontraron que los niveles séricos de cobalamina (vitamina B12) son inferiores a lo normal en el 75% de los perros enfermos. Esta deficiencia puede ser la consecuencia del déficit de factor intrínseco pancreático, de alteraciones en la unión entre el factor intrínseco y la cobalamina o del consumo de cobalamina por las bacterias en el intestino delgado debido al sobrecrecimiento bacteriano (Pibot y col., 2007). Como la cobalamina es esencial para la síntesis de ADN y por ende para la división celular normal, los niveles séricos muy subnormales pueden afectar de manera adversa la proliferación normal de las células criptales en la mucosa intestinal y así las actividades específicas de la mucosa yeyunal (Anderson, 1999).

Las concentraciones séricas de folato aumentan en los perros con IPE no tratados y se manifiestan elevadas luego de la terapia enzimática pancreática oral. Estos altos niveles séricos pueden reflejar la hipermultiplicación bacteriana en el intestino delgado proximal. Ciertas bacterias intraluminales sintetizan y liberan folato, y la hipermultiplicación bacteriana en el intestino delgado proximal, sitio para la absorción de folato en el perro, puede aumentar las concentraciones séricas de esta vitamina. Como alternativa, la elevación del folato sérico puede reflejar la promoción de la absorción de folato debida a disminución del pH de los contenidos duodenales secundaria a hiposecreción del bicarbonato pancreático (Anderson, 1999).

Las concentraciones séricas de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) se encuentran por debajo de lo normal, debido a la malabsorción que existe en el intestino delgado. La deficiencia de tocoferol (vitamina E) reduce la respuesta proliferativa de los linfocitos caninos a los estimulantes mitogénicos, si esto refleja un defecto in vivo de la función inmune, el déficit de vitamina E podría ser un factor adicional que predispone a la hipermultiplicación bacteriana en el intestino delgado proximal de los perros con IPE (Anderson, 1999).

En la figura 1 se resumen algunas de las modificaciones intraluminales y extraluminales que ocurren en la IPE.

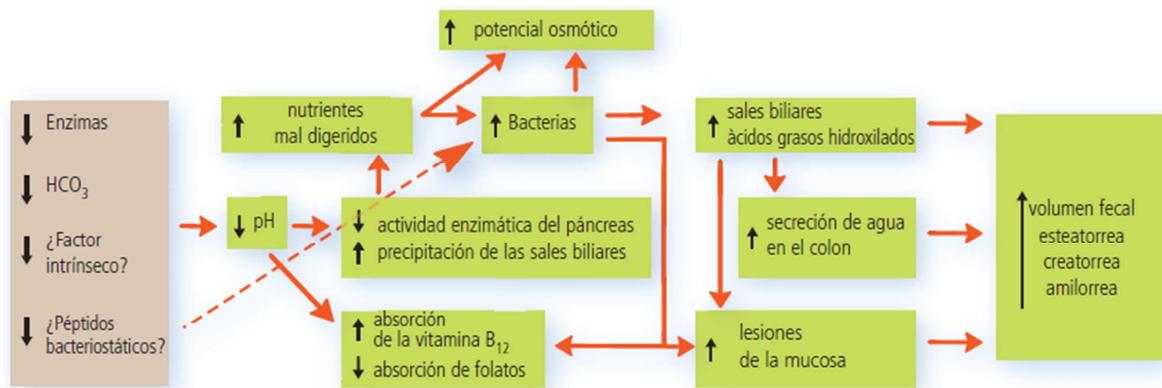


Figura 1: Resumen de las modificaciones intraluminales y extraluminales en la insuficiencia pancreática exocrina (Pibot y col., 2007).

CUADRO CLÍNICO

Si bien AAP puede ocurrir a cualquier edad, los signos de mal digestión aparecen antes de los 4 años de edad en la mayoría de los perros (93%) (Westermarck y Wiberg, 2003).

La IPE causada por pancreatitis puede ocurrir a cualquier edad, pero se observa más a menudo en perros de mediana edad a viejos (Simpson, 1991; Birchard y Sherding, 2002).

No hay predilección por sexo (Simpson, 1991; Morgan, 2004).

Se ha reconocido una fase subclínica y una fase clínica de la enfermedad, para las razas Pastor Alemán y Border Collie. En dichos perros se identificaron concentraciones séricas muy disminuidas de TLI sin mostrar ningún síntoma clínico de la enfermedad (Westermarck y Wiberg, 2002).

El término IPE subclínica (SEPI) se utiliza cuando el páncreas tiene suficiente capacidad de reserva secretoria como para no manifestar los síntomas clínicos característicos de mal digestión.

Los hallazgos patológicos encontrados en la fase subclínica de la enfermedad son típicos de una atrofia acinar parcial, con una masa pancreática reducida, que se acompañan de valores séricos de tripsina inmunoreactiva TLI (trypsin like immunoreactivity) inferiores a 5 ug/l; rango de referencia 5.0 a 35.0 ug/l. (Westermarck y Wiberg, 2002).

Los signos clínicos dependen de la duración, naturaleza y severidad de la IPE (Batt, 1993). Usualmente los perros con IPE tienen una historia de diarrea crónica de intestino delgado (Simpson, 2003; Nelson y Couto, 2010).

Los signos clínicos característicos comprenden heces amarillentas o grisáceas, aumento del volumen de las heces, disminución de la consistencia y aumento de la frecuencia de defecación (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007). En ocasiones se observa esteatorrea, es decir materia fecal de apariencia grasosa (Drazner, 1986; Simpson, 1991; Morgan, 2004). Las heces pueden desprender un olor muy desagradable y los propietarios reportan la presencia de comida semidigerida en las heces (Simpson, 1991; Schaer, 2006).

Frecuentemente los pacientes tienen flatulencia y borborigmos (Birchard y

Sherding, 2002; Steiner, 2010).

Los animales tienen un estado nutricional muy pobre, la pérdida de peso o la incapacidad de ganarlo puede ocurrir a pesar de un apetito voraz y el incremento anormal de la ingestión de comida (polifagia). El hambre intensa puede causar pica y coprofagia en algunos perros (Batt, 1993; Tams, 1998; Steiner, 2010).

La mayoría de los perros con IPE son activos y alertas y no demuestran signos de enfermedad sistémica salvo cuando presentan diabetes mellitus asociada a pancreatitis crónica (Batt, 1993), donde se puede observar poliuria y polidipsia (Tams, 1998; Morgan, 2004; Schaer, 2006). También se ha observado nerviosismo y agresividad, y se sospecha que ocurren por el malestar abdominal debido al aumento de los movimientos intestinales y a la formación de gas (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

El vómito en ocasiones puede aparecer como parte del síndrome (Tams, 1998).

La capa de pelo está deteriorada hay pérdida de pelo y la calidad es deficiente (Pibot y col., 2007).

DIAGNÓSTICO

La historia y los signos clínicos de la IPE son inespecíficos y no se distinguen de otras causas de malabsorción intestinal. Por este motivo en el diagnóstico diferencial de la IPE debemos tener en cuenta los trastornos de malabsorción del intestino delgado. En la tabla nº3 se exponen las posibles causas de diarrea crónica de intestino delgado.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de diarrea crónica de intestino delgado

Infecciosa: Giardia, Histoplasmosis, bacterias patógenas (Salmonella, Campylobacter), Ficomycosis, Micobacterias

Metabólica: Hipoadrenocorticismo, Patología hepática, Patología Renal

Dietética: Intolerancia o alergia alimentaria

Insuficiencia Pancreática exocrina: Primaria o secundaria

Patología del Intestino:

- Estructural: Obstrucción parcial, intususcepción, cuerpo extraño, neoplasia, linfagiectasia y malformaciones congénitas

-Inflamatoria: Enteritis eosinofílica, linfoplasmocitaria, granulomatosa

-Sobrecrecimiento bacteriano: Secundaria, idiopática

-Funcional: Trastornos de la motilidad, idiopática

(Pibot y col., 2007)

Como rutina se solicitan hemograma completo, perfil bioquímico sérico, análisis de orina y coproparasitario. Los resultados de estos estudios son normales en perros con IPE pero son necesarios para descartar las enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial (Tams, 1998; Hall y col., 2012).

Algunos perros tienen hipocolesterolemia y un aumento de la actividad alanina aminotransferasa (ALT) en el suero. Esto puede reflejar la lesión de los hepatocitos secundaria al aumento de la captación de sustancias hepatotóxicas a través de la mucosa del intestino delgado anormalmente permeable (Ettinger y Feldman, 2007; Hall y col., 2012).

Las concentraciones de proteína en suero suelen ser normales, incluso cuando los pacientes están gravemente malnutridos.

La linfopenia y la eosinofilia son frecuentes (Hall y col., 2012).

Como los perros con IPE son delgados y falta la grasa abdominal para el contraste, las radiografías simples carecen del detalle normal, no obstante, pueden ayudar a excluir otras causas de enfermedad intestinal crónica como la neoplasia y procesos obstructivos (Tams, 1998).

El examen de frotis fecales con tinción de Sudan y de yoduro para evidenciar la esteatorrea (grasa excesiva en las heces) y la amilorrea (excesivo almidón no digerido en las heces) se puede utilizar como técnica de diagnóstico preliminar en la clínica; sin embargo, la sensibilidad y especificidad son bastante bajas (Birchard y Sherding, 2002).

Se han descrito diversas pruebas funcionales, incluyendo la prueba de turbidez del plasma, la prueba del PABA (ácido para-aminobenzoico), la prueba fecal para almidón y fibras musculares no digeridas o la prueba de actividad fecal proteolítica (FPA).

A excepción de la prueba FPA, todas estas pruebas son solo valoraciones indirectas de la función pancreática exocrina, estimando la capacidad digestiva de la totalidad del tracto gastrointestinal más que solo la función del páncreas exocrino. La FPA usando azocaseína o sustrato de caseína es ligeramente diferente dado que la principal actividad proteolítica de las heces debería basarse en la presencia de dos enzimas pancreáticas, la tripsina y quimiotripsina. Algunos autores piensan que es un procedimiento fiable y puede ser usado para el diagnóstico de la IPE cuando la prueba de la TLI no está disponible; mientras que por otro lado se ha observado falsos positivos y negativos, por lo que otros autores sostienen que este método no es para nada fiable y no debería utilizarse (Steiner, 2010).

Otro abordaje para estimar la función pancreática exocrina es determinar la cantidad de enzimas pancreáticas o zimógenos en la sangre o las heces (Steiner, 2010). Las actividades de amilasa, isoamilasa, fosfolipasa A2 y lipasa caninas en suero solo están mínimamente disminuidas en la IPE, indicando que existen otras fuentes no pancreáticas de estas enzimas en los perros, por lo que estas pruebas no son útiles en el diagnóstico de IPE (Steiner, 2010; Hall y col., 2012).

Un estudio reveló que la actividad sérica de la lipasa no era significativamente diferente entre los perros con IPE y perros sanos (Steiner y col., 2006).

La medición de la inmunorreactividad de tipo tripsina canina en el suero (cTLI) mediante radioinmunoanálisis se ha convertido en una de las pruebas de función pancreática que más se utiliza para diagnosticar la IPE canina (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

La medición de la cTLI en el suero es específica de la especie y del páncreas (Ettinger y Feldman, 2007; Steiner, 2010; Hall y col., 2012).

En esencia, la TLI mide la cantidad de tripsinógeno y tripsina que se excreta desde el páncreas hacia la sangre (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007). Como el tripsinógeno se origina con exclusividad en el tejido pancreático, la TLI representa una medición indirecta de la masa funcional pancreática (Tams, 1998; Hall y col., 2012). Esta prueba es simple y práctica, ya que a partir de una muestra de suero recolectado después de un ayuno de 12 a 18 horas se confirma la presencia de IPE (Tams, 1998; Westermarck y Wiberg, 2003; Hall y col., 2012).

La concentración en suero de TLI es altamente sensible y específica para el diagnóstico de IPE (Williams y col., 1988), puesto que las concentraciones están significativamente reducidas comparadas con aquellos animales sanos y aquellos animales con enfermedad del intestino delgado (Hall y col., 2012).

Debido a que el tripsinógeno no se absorbe en la luz intestinal, la enfermedad intestinal no afecta a la medición de la cTLI.

El intervalo de referencia para la cTLI en los perros sanos es de más de 5,0 a 35,0 ug/l (Westermarck y Wiberg, 2003).

Las concentraciones por debajo de 2,5 ug/l junto con los signos típicos de digestión deficiente, se consideran diagnósticos de IPE grave (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

De manera poco frecuente un perro puede tener valores de TLI mayores a 2,5 ug/l pero menores que 5,0 ug/l, esto se considera zona gris, y estos perros deberían ser nuevamente testeados en un mes. Los motivos para los niveles de TLI dentro de este rango son: falta de ayuno durante 12 horas antes del muestreo sanguíneo, recuperación de la función pancreática después de un episodio de pancreatitis, exposición del suero a calor excesivo durante la remisión y/o animales que se encuentran en la fase subclínica de la enfermedad (Batt, 1993; Tams, 1998).

Dado que el tripsinógeno se elimina por filtración glomerular, siempre que exista disfunción renal va a existir un aumento de la cTLI en el suero (Ettinger y Feldman, 2007).

Si la TLI es normal, el diagnóstico de la IPE debería ser excluido y el resto de los métodos complementarios se orienta a la identificación de enfermedades del intestino delgado (Tams, 1998).

Aunque el diagnóstico de la IPE usualmente se realiza en la fase clínica de la enfermedad, recientemente se ha demostrado que el diagnóstico se puede realizar en la fase subclínica, antes de la severa destrucción de la masa pancreática y la ocurrencia de los signos clínicos (Wiber y col., 1999).

Hasta el presente la medición de la cTLI es la prueba de función pancreática de más valor para detectar la enfermedad en la fase subclínica (Westermarck y Wiberg, 2003).

Los valores de cTLI en el suero inferiores a los normales (2,5 a 5,0 ug/l) de forma repetida en perros que no muestran signos clínicos de IPE indican una IPE subclínica y hacen pensar en una AAP parcial.

Un valor único por debajo de lo normal no es diagnóstico de disfunción pancreática, es necesario medir la cTLI varias veces (Ettinger y Feldman, 2007).

Otro examen de utilidad es la determinación de los niveles séricos de folato y cobalamina para evaluar el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Los rangos normales en un canino son: folato sérico (6,7-17,4 ug/l) y cobalamina sérica (225-660 ng/l) (Birchard y Sherding, 2002; Morgan, 2004). Para realizar esta prueba, se toma una muestra de sangre en tubo seco y se envuelve en papel aluminio para evitar el deterioro de la muestra.

TRATAMIENTO

Los perros asintomáticos con AAP parcial e IPE subclínica no necesitan tratamiento (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

Se ha considerado el tratamiento inmunosupresor precoz para detener la evolución de la destrucción autoinmunitaria de los tejidos para evitar la enfermedad clínica, pero el seguimiento a largo plazo de varios perros con AAP parcial e IPE subclínica ha demostrado que la utilidad de este tratamiento para retrasar la atrofia acinar es cuestionable. Los perros pueden mantenerse en la fase subclínica durante años o de por vida con o sin medicación, por lo que, no se recomienda el tratamiento inmunosupresor (Westermarck y Wiberg, 2002; Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

Cuando aparecen los signos clínicos de la IPE sí está indicado realizar tratamiento (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007; Westermarck y Wiberg, 2012).

Suplementación enzimática

El tratamiento básico de la IPE es suplementar cada comida con extracto de enzimas pancreáticas (Ettinger y Feldman, 2007). Hay numerosas formulaciones de estos extractos (comprimidos, capsulas, polvos, granulados) y su contenido en enzimas y biodisponibilidad son variables (Anderson, 2012). En los perros se ha conseguido la actividad enzimática más alta en el duodeno con suplementos sin recubrimiento entérico; entre ellos páncreas crudo cortado o enzimas pulverizadas (Ortemberg, 2005; Ettinger y Feldman, 2007).

Enzimas pulverizadas: la adición de dos cucharaditas de extracto pancreático en polvo por cada 20 kg de peso vivo a cada comida, normalmente es una dosis eficaz de inicio (Tams, 1998; Morgan, 2004; Steiner, 2010; Hall y col., 2012).

El extracto deberá mezclarse con la comida inmediatamente antes de ofrecerlo. Suelen ser suficientes dos comidas al día para promover la recuperación del peso. Los perros ganan entre 0,5-1 kg por semana y la diarrea y otros signos clínicos, como polifagia y coprofagia, a menudo se resuelven en 4-5 días

(Morgan, 2004; Hall y col., 2012).

Cuando los signos clínicos desaparecen y el aumento de peso es un hecho evidente, el propietario puede comenzar a determinar una dosis mínima efectiva que impida el regreso de los síntomas; la mayoría de los perros necesitan en promedio una cucharadita de suplemento enzimático por comida, aunque en perros chicos la dosis puede ser menor (Tams, 1998; Hall y col., 2012). Los esfuerzos para aumentar la efectividad de la suplementación con enzimas mediante la preincubación de las enzimas con la comida antes de administrarla, la suplementación con sales biliares, la neutralización o inhibición de la secreción ácida gástrica y el uso de preparaciones con recubierta entérica no han demostrado ser eficaces (Tilley, 1998; Tams, 1998; Morgan, 2004; Hall y col., 2012).

Se ha documentado que dosis altas de extracto pancreático pueden provocar hemorragia oral en perros, obligando a reducir la dosis de suplementación enzimática (Rutz y col., 2002; Morgan, 2004) o a la utilización de páncreas crudo bovino o porcino (Steiner, 2010). Por este motivo y por el alto costo de la administración de polvo enzimático, una alternativa económica es el empleo del páncreas bovino o porcino crudo.

Páncreas crudo: se debería de administrar de 100 a 150 g por cada 20kg de peso vivo. El páncreas puede almacenarse congelado a -20°C durante al menos 3 meses sin pérdida significativa de la actividad enzimática (Steiner, 2010; Hall y col., 2012).

Existen preparados comerciales con cubierta entérica pero son inefectivos en forma total o parcial, la cubierta que poseen impide una correcta disposición de enzimas en el intestino delgado; si se administran molidos se destruye gran parte de su actividad por la acidez gástrica (Ortemberg, 2005).

Ortemberg (2005) recomienda la utilización de enzimas pancreáticas en capsulas gastroresistentes, las cuales no se destruyen por la acidez gástrica. En la experiencia del autor tanto las enzimas en microcápsulas como el páncreas fresco han sido muy efectivos, la desventaja de las enzimas mencionadas es el costo y en el caso del páncreas fresco la dificultad principal es su obtención (Ortemberg, 2005).

En los perros que no respondan satisfactoriamente al tratamiento puede ser útil modificar la dieta (Ettinger y Feldman, 2007).

Tratamiento dietético

Se ha demostrado que una dieta de alta digestibilidad, baja en fibra y moderada en grasa como p. ej., Prescription Diet i/d; Hill's Pet (Birchard y Sherding, 2002) puede aliviar algunos signos clínicos de flatulencia, borborigmos, aumento del volumen fecal y la frecuencia de defecación (Birchard y Sherding, 2002; Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

Las dietas y los bocaditos que son abundantes en grasas deben ser evitados, porque incluso con la suplementación, la absorción de las grasas en los perros afectados nunca regresa a la normalidad (Tams, 1998).

La recomendación de disminuir las grasas cuando hay una IPE pretende

prevenir la diarrea estimulada por la presencia de ácidos grasos hidroxilados en la luz intestinal, los cuales favorecen la pérdida de agua. Los estudios, sin embargo, contradicen dicha práctica; la administración de una dieta pobre en grasas no mejora significativamente los síntomas e incrementa el riesgo de deficiencias de las vitaminas liposolubles y de los ácidos grasos esenciales (Morgan, 2004; Steiner, 2010). Una dieta rica en grasas (43% de calorías) mejora la absorción de las grasas y los signos clínicos en los perros que padecen IPE, en comparación con las dietas de mantenimiento estándares (27% de calorías lipídicas) o con las dietas bajas en grasas (16% de calorías). La hipótesis sería que una dieta rica en grasa daría lugar a una mejor conservación de la lipasa del suplemento pancreático. Además, los perros con IPE toleran bien las dietas hiperdigestibles que contienen, aproximadamente, un 20% de materias grasas.

La suplementación con fibra no se recomienda ya que la misma puede interferir con la actividad enzimática pancreática (Tams, 1998; Morgan, 2004; Hall y col., 2012).

Los perros con IPE son mucho más susceptibles a las alergias e intolerancias alimentarias, por tanto las dietas hipoalergénicas pueden ser muy beneficiosas para algunos perros con IPE (Ettinger y Feldman, 2007). Los hidrolizados se obtienen de la proteólisis enzimática de las proteínas originales, la cual dará lugar a péptidos con un tamaño suficientemente pequeño como para que ya no puedan ser reconocidos por el sistema inmune ni desencadenen una reacción inmunitaria. Además, debido a su pequeño tamaño son altamente digestibles y se absorben con mayor facilidad (Pibot y col., 2007).

Tratamiento farmacológico

Más de la mitad de los perros necesita terapia de soporte durante el tratamiento a largo plazo, ya que la IPE se asocia con problemas secundarios como; sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de cobalamina, y la coexistencia de enfermedad en el intestino delgado (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

Los antibióticos son los fármacos que más se han utilizado como adyuvantes en el tratamiento de la IPE (Westermarck y Wiberg, 2012), y se han utilizado especialmente durante el tratamiento inicial en los casos en que la respuesta al tratamiento con enzimas no es buena y cuando hay recurrencia de los signos en el tratamiento a largo plazo (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado es común en los perros con IPE antes y durante el tratamiento con reposición de enzimas.

Los antibióticos reportados como eficaces son: Metronidazol (10-20 mg/Kg 2 veces al día), Tilosina (20-30 mg/Kg/día) y Tetraciclina (10-20 mg/Kg 3 veces al día). Generalmente resulta eficaz el tratamiento con antibiótico durante 3 semanas (Tams, 1998).

La cobalamina (vitamina B12) y el tocoferol (vitamina E) se pueden agotar gravemente en los perros con IPE por esto, se deben de administrar altas

dosis iniciales (Hall y col., 2012).

Para la cobalamina la dosis manejadas por varios autores oscila en el rango de 100 a 500ug vía S/C una vez a la semana durante varias semanas (Morgan, 2004; Ettinger y Feldman, 2007; Hall y col., 2012); en cuanto a la vitamina E se recomienda suministrar de 5-25UI/Kg por vía oral una vez al día con la comida durante el primer mes (Hall y col., 2012).

Debería apreciarse que las dosis individuales de vitaminas en las preparaciones multivitamínicas pueden ser insuficientes para normalizar las concentraciones en suero y que son necesarias dosis orales o parenterales muy altas para una suplementación adecuada.

En aquellos escasos pacientes que responden mal a los tratamientos anteriores, la Prednisolona oral a una dosis inicial de 1-2 mg/Kg vía oral, cada 12 horas durante 7-14 días normalmente es beneficiosa. Esto puede deberse a la resolución de una gastroenteritis linfocítica-plasmocítica coexistente o a otros efectos de los glucocorticoides sobre el tracto gastrointestinal. La administración a largo plazo es innecesaria (Morgan, 2004; Hall y col., 2012).

Cuando la respuesta al tratamiento con enzimas y a la terapia de apoyo es insuficiente, debe sospecharse una enfermedad del intestino delgado y una enteritis linfocítica-plasmocítica coexistentes.

PRONÓSTICO

El proceso patológico subyacente que conduce a la IPE generalmente es irreversible y requiere tratamiento de por vida (Westermarck y Wiberg, 2003; Morgan, 2004; Ettinger y Feldman, 2007; Hall y col., 2012). Algunos autores afirman que las células acinares pancreáticas no se recuperan (Schaer, 2006; Steiner, 2010); mientras que otros afirman que el tejido acinar pancreático tiene alguna capacidad de regeneración (Hall y col., 2012).

Normalmente la respuesta al tratamiento con enzimas se observa en las primeras semanas del tratamiento con ganancia de peso, disminución de la polifagia y del volumen fecal y cese de la diarrea (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007). Aunque algunos perros muestran pequeñas recaídas, generalmente no se observa un deterioro permanente del estado clínico durante el tratamiento con enzimas a largo plazo.

Se practica la eutanasia al 20% de los perros con IPE durante el primer año después del diagnóstico. La razón de la eutanasia es la respuesta escasa al tratamiento y muchas veces el dueño del perro rechaza un tratamiento caro y de por vida (Westermarck y Wiberg, 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

Se ha descrito una alta prevalencia de torsión mesentérica y dilatación y torsión gástrica en perros de raza Pastor Alemán y Border Collie con AAP en Finlandia, pero no se ha documentado en ningún otro lugar (Morgan, 2004; Steiner, 2010; Hall y col., 2012).

Cuando hay una pancreatitis o diabetes asociada el pronóstico es más reservado (Pibot y col., 2007).

Siempre que no existan complicaciones preocupantes y que el propietario acepte las responsabilidades médicas y financieras asociadas a la IPE, el pronóstico a largo plazo para estos animales es muy bueno (Tams, 1998; Morgan, 2004).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Recordatorio anatómico, fisiológico e inmunitario del Intestino Grueso

El intestino comienza con el píloro y finaliza en el ano, se divide en intestino delgado e intestino grueso. El intestino delgado está compuesto por el duodeno, el yeyuno y el íleon, los cuales en su conjunto oscilan entre 1,8 y 4,8 metros.

El intestino grueso está compuesto por el ciego, el colon con sus segmentos ascendente, transverso y descendente, y el recto; en un perro de tamaño medio tienen una longitud de 0.6 metros (Dyce y col., 1999).

La mayor parte de la digestión enzimática de los alimentos se produce en el intestino delgado, mientras que la principal función del colon es la absorción de electrolitos y agua y la fermentación bacteriana de los nutrientes que no han sido absorbidos.

Aunque el colon no tiene vellosidades, contiene criptas de Lieberkuhn, que secretan una mucosidad alcalina. Los alimentos no digeridos permanecen aproximadamente 12 hs en el intestino grueso del perro, aunque depende de la composición de los alimentos (Chandler, 2008).

El intestino grueso posee una microflora compuesta por gran cantidad de bacterias la mayoría de las cuales son anaeróbicas: Streptococcus, Lactobacillus, Bacteroides y Clostridium. Estas bacterias influyen en el desarrollo de la microanatomía, contribuyen a los procesos digestivos, estimulan el desarrollo inmunitario entérico y pueden proteger contra la invasión de los patógenos. Los individuos sanos son inmunológicamente tolerantes frente a esta flora estable y una pérdida de la tolerancia puede contribuir al desarrollo de enteropatías crónicas como la EII (Chandler, 2008).

El sistema inmunitario intestinal constituye la parte más extensa y compleja del sistema inmunitario. Recibe diariamente una enorme carga antigénica y es capaz de distinguir entre patógenos invasivos y antígenos inocuos procedentes de los alimentos y de bacterias comensales.

El intestino posee mecanismos de defensa que limitan el acceso de sustancias nocivas al organismo. Esta barrera intestinal está integrada por diversos elementos como enzimas digestivas pancreáticas, el epitelio intestinal y las bacterias que constituyen la flora intestinal. Sin embargo, la barrera más efectiva está constituida por el tejido linfoide asociado al intestino o GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue).

Anatómicamente el GALT se divide en dos compartimientos: a) GALT organizado, inductor de la respuesta inmunitaria intestinal, constituido por folículos linfoides aislados, folículos linfoides asociados o placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos; b) GALT difuso, efector de la respuesta

inmunitaria, constituido por poblaciones de linfocitos dispersas en la lamina propia y en el epitelio intestinal (Puig y col., 2008).

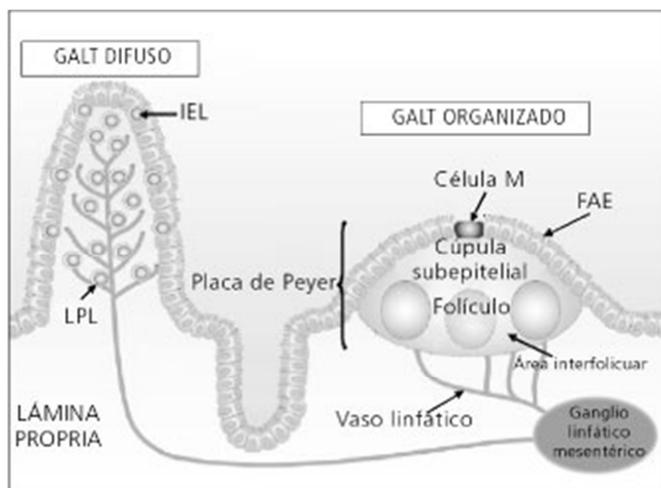


Figura 2. Representación de los elementos que integran el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT): GALT organizado o inductor de la respuesta inmunitaria (Placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos) y GALT difuso o efector (linfocitos intraepiteliales o IEL y linfocitos de lámina propia o LPL) (Puig y col., 2008).

La población de células inmunitarias es diversa y consta de linfocitos T y B, plasmocitos, células dendríticas, macrófagos, eosinófilos y mastocitos.

Las respuestas inmunitarias protectoras son primordiales para proteger contra la invasión por patógenos, pero es muy importante también el mantenimiento de la tolerancia de la mucosa, es decir mantenerse “tolerante” a los antígenos luminales, los cuales derivan en su mayoría de componentes alimentarios inofensivos o de la microflora endógena.

La generación de respuestas inmunitarias activas a estas moléculas ubicuas es a la vez poco rentable y potencialmente perjudicial, ya que podría desembocar en una inflamación descontrolada. De hecho, se cree que la ruptura de la tolerancia inmunológica a las bacterias comensales es una etapa crucial en la patogenia de la EII.

Si bien los mecanismos por los cuales se produce la tolerancia de la mucosa intestinal están bien caracterizados, queda por resolver la cuestión fundamental de cómo decide el GALT cuando debe ser tolerante y cuando no. Las células fundamentales en la generación de la tolerancia son los linfocitos T CD4+, mediante la síntesis de citoquinas (p. ej., el TGF-B o la IL-2) o mediante interacciones intercelulares (p. ej., a través de los CD25+, los receptores de IL-2). Resulta interesante que las citoquinas mediadoras de la tolerancia facilitan también la producción de IgA, la inmunoglobulina más importante de la mucosa. Por consiguiente, la generación de la tolerancia de la mucosa podría ser paralela a una respuesta específica de IgA. También es interesante señalar que las IgA “cubren” la mucosa y la protegen mediante exclusión inmunitaria (impidiendo que los antígenos atraviesen la mucosa). Teniendo en cuenta que el hecho de la exclusión inmunitaria limita la cantidad de antígenos a la que es expuesto el sistema inmunitario de la mucosa, su efecto es asimismo

“generador de tolerancia” porque minimiza la reactividad inmunitaria (Pibot y col., 2007).

Introducción a Enfermedad inflamatoria intestinal

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) hace referencia a un grupo diverso de trastornos gastrointestinales, idiopáticos, crónicos, reincidentes, que se caracterizan por cambios inflamatorios de la mucosa mediados inmunológicamente (Jergens y Simpson, 2012) y por signos digestivos persistentes o recurrentes.

Estos cambios inflamatorios incluyen anormalidades de la arquitectura e infiltración difusa dentro de la lámina propia con diversas poblaciones de células inflamatorias que incluyen: linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos o cualquier combinación de estas (Schaer, 2006).

La EII puede afectar al estómago, al intestino delgado, al intestino grueso o a una combinación de estos órganos, por tanto, es importante tener en cuenta que la enfermedad se puede acompañar de un amplio espectro de signos clínicos, que van a depender de la zona afectada. Además, los signos clínicos de la EII son relativamente inespecíficos y generalmente están en relación con el grado e intensidad de la patología intestinal (Schaer, 2006).

La EII se ha clasificado histológicamente de diferentes maneras: según el tipo de infiltrado inflamatorio encontrado (linfocítico, plasmocítico, eosinofílico, neutrofílico o granulomatoso), la patología encontrada en la mucosa (atrofia de las vellosidades, fusión o colapso de las criptas), la distribución de las lesiones (focal o generalizada, superficial o profunda), la severidad (leve, moderada, grave), el engrosamiento de la mucosa (leve, moderado, grave) y topografía (fondo gástrico, antro gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon ascendente, colon descendente) (Ettinger y Feldman, 2007; Rodríguez, 2010).

En los perros los tipos más prevalentes de EII son la enteritis linfocítica/plasmocítica y la colitis linfocítica/plasmocítica. La enteritis linfocítica pura rara vez se identifica en caninos, la enteritis eosinofílica se identifica de manera ocasional (Tams, 2003) y la enteritis/gastritis granulomatosa canina es poco común (Nelson y Couto, 2000).

COLITIS LINFOCÍTICA PLASMOCÍTICA

DEFINICIÓN

La colitis crónica es una enfermedad inflamatoria idiopática del intestino grueso, caracterizada por una infiltración celular combinada dentro de la lámina propia, en la cual abundan los linfocitos y plasmocitos.

La colitis linfocítica plasmocítica es el problema más común del intestino grueso del perro (Tams, 1998; Morgan, 2004).

ETIOPATOGENIA

Si bien se desconoce la causa exacta de la EII, actualmente se considera que tiene una patogénesis multifactorial (Chandler, 2008), parece ser que están implicados factores genéticos, alimentarios, bacterianos, inmunológicos y de permeabilidad de la mucosa (Birchard y Sherding, 2002).

La patogénesis de la EII linfoplasmocitaria puede implicar una reacción de hipersensibilidad a antígenos (bacterianos, alimentarios o autoantígenos) en la luz intestinal o en la mucosa. Se cree que la interrupción de la tolerancia inmunológica a los antígenos lumbinales es crítica, esto puede originarse por una alteración primaria del sistema inmunitario intestinal o de su regulación o de situaciones inmunitarias que se producen de forma secundaria a lesiones y permeabilidad de la mucosa o a alteraciones de la microflora intestinal (Birchard y Sherding, 2002; Ettinger y Feldman, 2007).

La inflamación crónica del intestino puede llegar a ser autoperpetuable cuando la pérdida de integridad de la mucosa permite a las proteínas bacterianas o alimentarias penetrar en la lámina propia, donde estimulan una mayor reacción inmunitaria e inflamación (Birchard y Sherding, 2002).

Por tanto, es probable que los antígenos derivados de la microflora endógena sean importantes en la patogenia de la enfermedad y se ha pensado que los factores relacionados con la dieta pueden influir en los beneficios clínicos del tratamiento dietético en algunos casos de EII canina (Ettinger y Feldman, 2007).

Factores genéticos: es probable que contribuyan a la patogenia de la enfermedad. Si bien cualquier raza puede verse afectada las razas predispuestas a la EII linfoplasmocitaria son el Basenji, el Wheaton terrier de pelo liso y el Shar-pei. (Ettinger y Feldman, 2007). El Boxer y el Bull dog francés son las dos únicas razas en las cuales se comprobó la colitis histiocítica, pero esto no excluye la existencia de colitis linfocítica plasmocítica en estas razas.

Los pastores alemanes tienen predisposición para la enteritis linfocítica plasmocítica.

Factores dietéticos: la dieta puede contener aditivos que irritan la mucosa o antígenos que generen alergia. La dieta influye en forma directa sobre la morfología y fisiología intestinal, tal como la rapidez de renovación celular, secreción de moco, absorción hidroelectrolítica y patrones motores. A su vez la composición de la dieta tiene una gran influencia sobre la constitución de la microflora entérica.

La modificación de la flora bacteriana a su vez tiene amplia variedad de efectos sobre la morfología, fisiología e inmunológica intestinal.

La gama de dietas que obtuvieron buenos resultados (hiperproteica, hipoproteica, fibrosa, hipofibrosa, hipoalergénica, alta digestibilidad, enteral y parenteral) sugiere que la respuesta beneficiosa puede operar mediante más de un mecanismo.

Es factible que las respuestas inmunes contra los antígenos alimentarios sean de mayor trascendencia en la EII del intestino delgado que del intestino grueso,

porque en el primero se completa gran parte de la digestión y absorción de las proteínas dietéticas.

La dieta tal vez influya en la etiopatología de la colitis crónica mediante efectos sobre la motricidad entérica y la composición de la flora fecal, aunque las proteínas de muy baja digestibilidad bien podrían inducir una respuesta de hipersensibilidad colónica. De las diversas influencias de la dieta sobre la función gastrointestinal, las proteínas antigénicas recibieron la máxima atención como posibles causas de EII (Strombeck y Guilford, 1995).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la EII del intestino grueso se explica por al menos dos mecanismos interdependientes: la respuesta inmunitaria de la mucosa y los cambios de la motilidad que la acompañan.

Respuestas inmunitarias: la EII se ha definido inmunológicamente por la respuesta innata y adaptativa de la mucosa a los antígenos gastrointestinales. Los estudios inmunohistoquímicos de la EII canina han demostrado un aumento de la población de células T en la lámina propia, que incluye células CD3+ y CD4+, macrófagos, neutrófilos y células plasmáticas que contienen IgA. Muchas de las características inmunológicas de la EII canina pueden explicarse como una consecuencia indirecta de la activación de las células T de la mucosa.

Es probable que los enterocitos también estén implicados ya que pueden comportarse como células presentadoras de antígenos y las interleuquinas (p. ej., IL-7 e IL-15) producidas por los enterocitos durante la inflamación aguda activan los linfocitos de la mucosa.

Los últimos estudios inmunológicos indican que la EII del colon canino puede ser mas una respuesta de tipo TH1 con elaboración de IL-2, IL-12, INF- γ y TNF- α . Por tanto la patogenia y la fisiopatología de la EII parece que implica la activación de un subconjunto de células T CD4+ y sus citoquinas asociadas que normalmente regulan la respuesta inflamatoria y protegen al intestino de las lesiones (Ettinger y Feldman, 2007; Rodriguez, 2010).

Cambios en la motilidad: los estudios experimentales de la EII del intestino grueso canino han demostrado que muchos de los signos clínicos (diarrea, moco, sangre, dolor abdominal, tenesmo y urgencia de la defecación) se relacionan con anormalidades motoras del colon (Ettinger y Feldman, 2007).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Con frecuencia ocurre en perros de edad media o avanzada, en ocasiones se ha reconocido en animales menores de 4 meses (Tams, 1998).

Muchos pacientes caninos se presentan con colitis crónica antes de los 6 años. El 30 % de los perros se afecta antes del año de vida (Strombeck y Guilford, 1995).

La colitis linfoplasmocitaria se puede presentar en cualquier tipo de perro pero como se mencionó anteriormente existe predisposición racial. No hay ninguna

predisposición aparente por el sexo en los perros (Strombeck y Guilford, 1995). La incidencia en los perros puros es mayor que la que se aguarda, pero este guarismo es menor en los perros mestizos. Esto sería el resultado de la predisposición genética, pero los datos pueden estar influenciados por la mejor atención medica brindada a los perros puros que a los mestizos (Strombeck y Guilford, 1995).

Pueden ser evidentes los signos clínicos a lo largo de varios días, desapareciendo después de manera espontánea; esta forma de evolución clínica indica que la EII no tratada tiene un curso caracterizado por períodos de exacerbación y períodos de remisión (Burrows y col., 1995; Jergens, 2003).

Los signos son relativamente inespecíficos y generalmente están en relación con el grado, localización e intensidad de la patología intestinal (Schaer, 2006). El principal signo clínico de la colitis linfoplasmocitaria es la diarrea crónica intermitente del intestino grueso, semiformada o líquida, caracterizada por el incremento de la frecuencia defecatoria, menor volumen de las deposiciones, urgencia, tenesmo, incremento del moco fecal y hematoquecia (Birchard y Sherding, 2002).

El vómito intermitente y las características clínicas de la enfermedad recurrente de intestino delgado también se comprueban en ocasiones, de manera especial en gatos. Esta situación favorece la aparición de un cuadro sintomático combinado.

El vómito se da en el 30% de los casos (Simpson, 1991).

Si la enfermedad se limita al intestino grueso, la mayoría de los animales se mantienen activos y alertas, tienen apetito normal y no pierden peso (Tams, 1998).

Son inusuales la anorexia, vómitos y deshidratación, pero pueden presentarse si la alteración del intestino grueso es especialmente grave o si el proceso se ha extendido al estómago y/o al intestino delgado (Morgan, 2004).

DIAGNÓSTICO

Puesto que la colitis linfoplasmocitaria se encuadra dentro del grupo de colitis idiopáticas crónicas, dentro del diagnóstico diferencial se incluyen posibles causas de diarrea crónica: parasitosis, infección bacteriana, colitis fúngica y por algas, hipersensibilidad alimentaria, neoplasia colónica, síndrome de intestino irritable, ulceración colónica inducida por fármacos, etc (tabla 4) (Birchard y Sherding, 2002; Ayala y col., 2003; Schaer, 2006).

Tabla 4. Etiología de la diarrea del intestino grueso

Helminetos: Trichuris, Ancylostoma, Strongyloides.
Protozoos: Entamoeba, Balantidium, Giardia.
Bacterias: Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Bacillus, Micobacterias, Clostridium, Escherichia.
Hongos: Histoplasma, Candida, Aspergillus.
Algas: Prototheca.
Enfermedad intestinal inflamatoria idiopática: linfocítica plasmocítica, eosinofílica, neutrofílica, granulomatosa, ulcerativa histiocítica del Boxer.
Colitis asociada a pancreatitis.
Isquemia: trauma, infartación, vólvulo, estrangulación.
Ulceración colónica medicamentosa: esteroides, AINES.
Intususcepción: cecocolónica, ileocolónica.
Disfunción motora: síndrome de intestino irritable.

(Ayala y col., 2003)

La EII es un diagnóstico de exclusión, ya que al existir varias causas de inflamación intestinal (Strombeck y Guilford, 1995), las evaluaciones diagnósticas iniciales se solicitan para evaluar el estado de salud global y excluir otras causas de inflamación intestinal.

En el caso de la colitis linfocítica plasmocítica, las pruebas iniciales deben descartar patologías generales y causas de inflamación del intestino grueso.

Hemograma completo: suele ser normal, pero en algunos casos hay neutrofilia con desvío a la izquierda y con sangrado crónico persistente puede haber anemia microcítica-hipocrómica leve (Anderson, 1999).

Bioquímica sanguínea: la proteinemia puede relevar hipoalbuminemia e hipoglobulinemia leve características de una enteropatía perdedora de proteínas. La hipocolesterolemia puede indicar malabsorción. La inflamación intestinal en los perros puede producir una hepatopatía reactiva con un aumento leve de las enzimas hepáticas (alanina-aminotransferasa ALT y fosfatasa alcalina FA) (Ettinger y Feldman, 2007).

Exámenes fecales: importante para eliminar otras causas de inflamación de la mucosa, como nemátodos (p.ej., Trichuris, Uncinaria, Ancylostoma y Strongyloides), infección por Giardia e infección bacteriana (p.ej., Salmonella, Campylobacter o Clostridios).

Dado que la parasitología fecal no siempre puede detectar los microorganismos del género Giardia así como también de Trichuris, se recomienda el tratamiento empírico con Febendazol en todos los casos (Ettinger y Feldman, 2007).

El examen microscópico de una muestra fecal o frotis rectal teñido con azul de metileno u otro colorante citológico rápido con frecuencia descubre eritrocitos y células inflamatorias (Anderson, 1999).

Imagenología: indican si una enfermedad es localizada o difusa y si existen otros órganos abdominales afectados (Ettinger y Feldman, 2007).

Las radiografías simples y las contrastadas con bario no suelen ser significativas (Tams, 1998; Birchard y Sherding, 2002). Pueden ser útiles para detectar enfermedades intestinales anatómicas (Ettinger y Feldman, 2007) y cuando hay grandes cambios afectando la mucosa (Simpson, 1991).

La ecografía es un método diagnóstico más preciso que la radiografía, permitiendo evaluar el grosor de la pared intestinal, los cambios en la estratificación de la pared así como poner de manifiesto la presencia de linfonódulos reactivos.

La aspiración con aguja fina (AAF) guiada mediante ecografía puede proporcionar muestras para su análisis citológico, lo que puede ayudar al diagnóstico (Ettinger y Feldman, 2007).

Para realizar el diagnóstico definitivo es necesaria la biopsia intestinal, la cual generalmente se obtiene mediante endoscopia. Este estudio nos permite la visualización macroscópica de la mucosa y la toma de muestras para el posterior estudio histopatológico; como desventaja tiene como limitación que las muestras obtenidas son superficiales. En algunos casos es necesaria la laparotomía exploratoria y en ese caso la biopsia es de todo el espesor de la pared intestinal (Birchard y Sherding, 2002; Ettinger y Feldman, 2007).

La colonoscopia es la técnica de elección para realizar el diagnóstico de la colitis linfoplasmocitaria (Anderson, 1999).

Para la realización de la colonoscopia el paciente debe ser correctamente preparado.

Debemos mantener en ayunas al paciente las 24 horas previas a la colonoscopia y deberían administrarse soluciones limpiadoras la tarde antes del procedimiento. Las soluciones limpiadoras orales utilizadas en medicina humana, que contienen polietilenglicol como laxante osmótico y electrolitos para impedir la deshidratación, son de valor considerable en perros y gatos, pero las dosis ideales para su uso no han sido establecidas (Hall y col., 2012). Otros autores afirman que la dosis sería 20-30ml/kg, dividida en dos dosis administradas con un intervalo de 2-4 horas (Morgan, 2004).

En la mañana del procedimiento el paciente deberá recibir dos enemas de agua tibia a 20ml/kg, realizando el segundo enema una hora antes de la colonoscopia (Hall y col., 2012).

Hay que tener en cuenta que los enemas producen hiperemia, sobre todo los enemas que se realizan con agua jabonosa, lo que nos puede dar la falsa impresión de irritación intestinal (Simpson, 1991; Anderson, 1999).

Para la realización de la endoscopia se emplea un endoscopio flexible de fibra óptica, se sitúa al animal en decúbito lateral izquierdo lo que facilita el acceso al recto, colon y ciego en su totalidad, así como también al íleon terminal (Morgan, 2004). Debemos tener presente que lo ideal es realizar la colecta de múltiples muestras del recto, colon descendente, colon transversal y colon ascendente, de zonas aparentemente normales y obviamente de zonas que evidencian lesiones (Simpson, 1991). Las anomalías histopatológicas pueden ser encontradas en una mucosa de apariencia normal a la imagen endoscópica; por ello, es importante enfatizar que siempre deberán obtenerse múltiples biopsias (6 a 8), incluso en ausencia de lesiones visibles (Tams, 1998).

La evaluación histopatológica del material de biopsia sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la EII en cualquiera de sus formas.

Las anomalías endoscópicas de la colitis linfocítica plasmocítica son variables, pero el hallazgo más frecuente es la desaparición de los vasos sanguíneos submucosos cuando la mucosa está inflamada o edematizada. El engrosamiento de la mucosa es irregular, el aspecto brillante de la mucosa es remplazado por una textura superficial granulosa y seca (figura 3). También puede estar eritematosa, friable y cubierta con hebras de moco. La ulceración es poco común. La mayor vascularidad se puede apreciar como hiperemia, pero esto no es un indicador confiable de enfermedad (Tams, 1998; Anderson, 1999).



Figura 3. Imagen endoscópica representativa en el perro. A: colitis linfocítica plasmocítica (Cerquetella y col., 2010).

Los casos leves de EII pueden aparecer endoscópicamente normales, de forma que las lesiones se pueden detectar histopatológicamente (Birchard y Sherding, 2002). Las alteraciones histopatológicas son variadas y se ha intentado estandarizar la clasificación histopatológica, pero aún no se ha aceptado universalmente ningún esquema (Hall y col., 2012).

El patrón histológico es de una reacción inflamatoria aguda o crónica, focal o difusa, limitada a la mucosa colónica y rara vez con ulceración. En una muestra puede haber reacciones agudas y crónicas, sugestivas de un proceso morbozo progresivo. La lamina propia es edematosa y está infiltrada con linfocitos y plasmocitos y a veces también neutrófilos y eosinófilos. La mezcla de células inflamatorias en algunas lesiones hace difícil su clasificación (Anderson, 1999; Birchard y Sherding, 2002).

Las glándulas colónicas están dilatadas y revestidas con predominio de células epiteliales cilíndricas, a medida que el proceso se torna crónico la lámina propia se fibrosa y las glándulas colónicas se separan más entre sí. La hiperplasia reactiva con frecuencia se caracteriza por aumento en el largo y tortuosidad de las glándulas. La cantidad de células caliciformes suele estar reducida, un hallazgo que en el hombre se interpreta como un signo importante de enfermedad activa (Anderson, 1999).

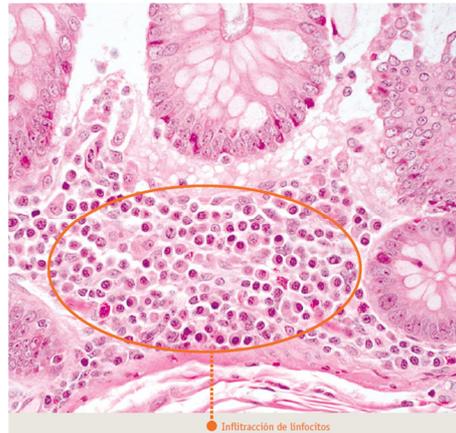


Figura 4. Sección histopatológica del intestino grueso de un perro con enfermedad inflamatoria intestinal del colon. Características: número incrementado de linfocitos (Chandler, 2008).

Se ha desarrollado un índice de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal canina, denominado como CIBDAI (canine inflammatory bowel disease activity index) que correlaciona los signos clínicos con los hallazgos histopatológicos con el fin de determinar la gravedad de la enfermedad (Jergens y col., 2003).

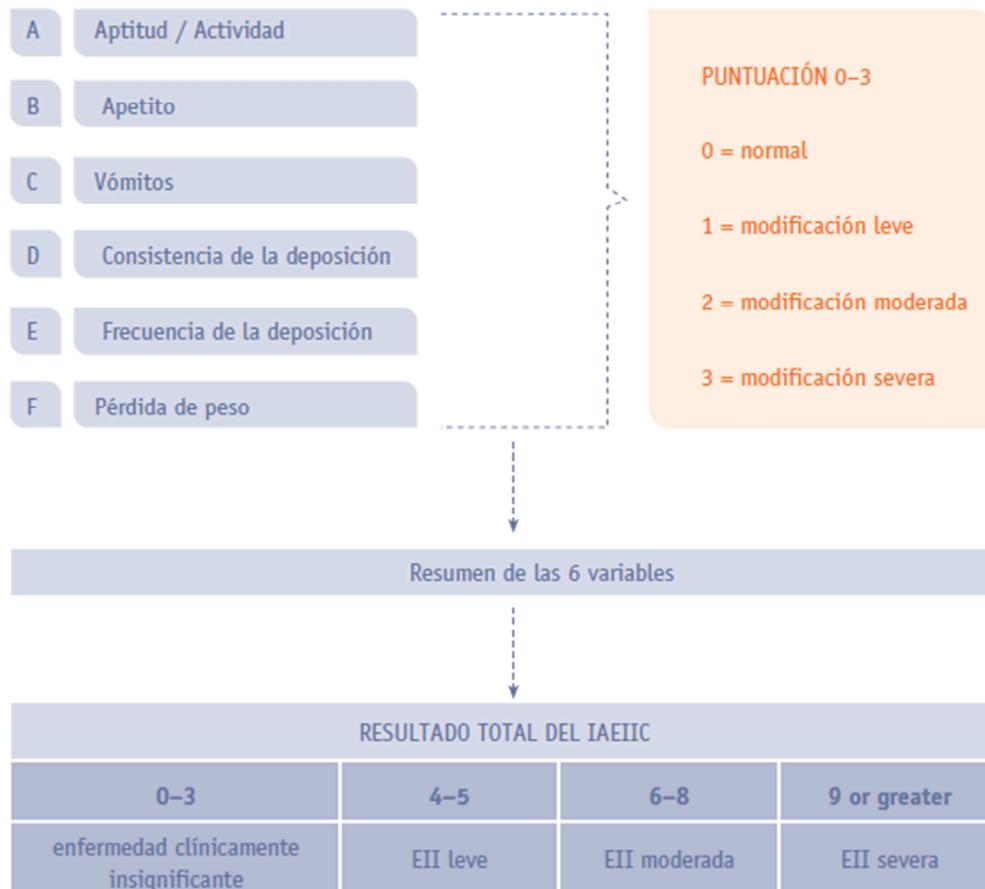


Figura 5. Índice de la actividad de la EII (CIBDAI), sistema de puntuación (Chandler, 2008).

Las puntuaciones para cada uno de los signos clínicos se suman, obteniéndose así el índice de actividad inflamatoria canina, mediante el cual se clasifica a la EII en: enfermedad clínicamente insignificante, leve, moderada o severa.

El índice de actividad CIBDAI ha mostrado relación con la proteína C reactiva de fase aguda y la gravedad de las modificaciones histológicas. Se ha observado que luego del tratamiento para la EII disminuye el índice CIBDAI así como la proteína C reactiva en suero (Chandler, 2008).

TRATAMIENTO

La estrategia del tratamiento inicial está dirigida al cambio de dieta, si esto no funciona, es necesario el tratamiento médico farmacológico (Birchard y Sherding, 2002).

Tratamiento dietético

Todavía no se han determinado los mecanismos inmunológicos precisos de la EII canina y felina, pero una hipótesis que prevalece sobre el desarrollo de la EII es la pérdida de tolerancia inmunológica a la microflora bacteriana normal o los antígenos de los alimentos; la hipersensibilidad alimentaria puede estar implicada en la patogénesis de la enfermedad en algunos animales. Por lo tanto la modificación de la dieta puede ser útil para controlar la EII canina y felina (Birchard y Sherding, 2002; Ettinger y Feldman, 2007).

Se han propuesto varias estrategias nutricionales:

Dieta de eliminación: La oferta de una proteína “nueva” a la que el paciente nunca fue expuesto puede ser decisiva dada la importancia que se otorga cada vez más a la sensibilidad alimentaria como causa primaria o factor perpetuante en el desarrollo de la colitis canina (Anderson, 1999).

Las dietas recomendables están limitadas en antígenos y se basan en preparaciones muy digeribles con una fuente única de proteína. Deben realizarse ensayos con una dieta de exclusión para eliminar la posibilidad de una reacción alimentaria adversa. Una dieta fácilmente digerible disminuye la carga antigénica intestinal y reduce por tanto la inflamación de la mucosa. Estas dietas también pueden ayudar a resolver la sensibilidad secundaria a los componentes de la dieta que puede originarse debido a la interrupción de la barrera mucosa (Pibot y col., 2007).

Las comidas caceras utilizadas para las dietas de eliminación pueden elaborarse a partir de una parte de queso cottage bajo en grasa, cordero (cocido) con tres partes de arroz; ahora también se dispone de dietas comerciales a base de pollo, cordero, venado y conejo (Tams, 1998; Anderson, 1999; Birchard y Sherding, 2002). La dieta de eliminación se debe mantener durante 3-4 semanas, hasta 6 semanas.

Eliminar la ingestión de cualquier otro tipo de alimentos o fuente de antígenos durante la dieta de eliminación incluyendo: restos de mesa, premios, galletas caninas, juguetes para morder etc. Si existe una respuesta apreciable a la dieta de eliminación, se puede ofrecer de nuevo al animal su dieta anterior, la reaparición de los síntomas, confirma la intolerancia o hipersensibilidad alimentaria (Birchard y Sherding, 2002).

Dieta hipoalergénica: la base conceptual de las dietas hidrolizadas es que los oligopeptidos tienen una estructura y un tamaño insuficiente para inducir el reconocimiento o la presentación de los antígenos. En un estudio preliminar, los perros con EII mostraron una mejoría significativa después de alimentarse con una dieta hidrolizada, aunque no respondieron a la alimentación con proteínas nuevas. La mejoría clínica no puede atribuirse solo a la naturaleza hidrolizada de la fuente de las proteínas, porque en las dietas de prueba se modifican otras características (p. ej., alta digestibilidad, almidón de maíz en vez de granos intactos, triglicéridos de cadena media, una proporción alterada de ácidos grasos poliinsaturados omega- 6 y omega-3) (Ettinger y Feldman, 2007).

Suplementación de fibra: las dietas ricas en fibra son recomendadas para disminuir los signos de inflamación del intestino grueso (diarrea, tenesmo, etc). La fibra en la dieta puede aumentar la consistencia fecal, atrapar potenciales irritantes colónicos, mejorar la motilidad colónica y aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta (p. ej., butirato), los cuales tienen una influencia positiva en la estructura y función del intestino grueso. Se recomienda la utilización de fibra moderadamente fermentable (Lopez, 1995?).

Modificación de la fuente de grasas: algunos pacientes se benefician de las dietas con bajo contenido en grasa porque ciertas bacterias pueden hidroxilar los ácidos grasos en el tubo digestivo, los cuales pueden inducir diarrea secretoria.

Son fuentes de grasas adecuadas los aceites vegetales, la grasa de aves y el aceite de pescado (Pibot y col., 2007).

Este último ofrece la ventaja de su alto contenido en ácidos grasos omega-3 de cadena larga, los cuales tienen efectos antiinflamatorios pudiendo afectar la respuesta inflamatoria de la EII. Cuando las dietas se enriquecen con ácidos grasos omega-3, dichos ácidos sustituyen algunos de los ácidos grasos omega-6 proinflamatorios de las membranas celulares y producen formas menos inflamatorias de citoquinas (tromboxanos y leucotrienos) (Chandler, 2008).

Probióticos y prebióticos: tienen el potencial de modificar la microflora intestinal, causando beneficios a los pacientes con enteropatías. Los probióticos son organismos vivos que tienen efectos antagónicos directos en las bacterias patógenas (Ettinger y Feldman, 2007; Lopez, 1995?). Los Lactobacilos son comúnmente usados como probióticos.

Los prebióticos son sustratos selectivos que causan alteración en la microflora luminal, los más utilizados son carbohidratos no digeribles como: lactulosa, inulina y fructo-oligosacaridos.

Los probióticos y prebióticos pueden reducir la inflamación intestinal en modelos de ratones con EIIC. Preparaciones de probióticos y dietas que contienen prebióticos ya son comercializadas para utilizarse en perros (Lopez, 1995?).

Tratamiento farmacológico

Los animales con formas leves a moderadas de EII del intestino grueso generalmente responden de forma favorable a las modificaciones en la dieta sola, pero en las formas más graves es necesario el tratamiento farmacológico.

La terapia médica se fundamenta en el uso de agentes antiinflamatorios/inmunosupresores, ya sea solos o combinados: 5-aminosalicilatos (p. ej., sulfasalazina, olsalazina, mesalamina), corticosteroides (prednisolona), metronidazol, azatioprina y modificadores de la motilidad colónica.

Acido 5-aminosalicílico (fármacos 5-AAS, mesalamina): estos fármacos ejercen un efecto antiinflamatorio en la colitis mediante la inhibición local de los leucotrienos y prostaglandinas de la mucosa. En perros, son de elección inicial cuando solo está afectado el colon. Para que los 5-AAS sean eficaces en el tratamiento de la colitis, deben alcanzar la luz del colon; por esto cada fármaco 5-AAS administrado por vía oral tiene un mecanismo de transporte que evita la absorción significativa por el intestino delgado.

Los fármacos 5-AAS utilizados son: sulfasalazina, olsalazina y mesalamina.

La sulfasalazina es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, el componente 5-AAS (mesalamina) se combina con sulfapiridina mediante una unión azo, que impide su absorción llegando al colon en un 70%, donde las bacterias desdoblan la unión liberando al 5-AAS para su efecto local sobre la mucosa colónica (Tams, 1998; Birchard y Sherding, 2002).

La dosis es 15-30 mg/Kg/8 hs vía oral durante 4 a 6 semanas. Una vez que la remisión persiste 2 a 4 semanas, la dosis se reduce en forma paulatina hasta la dosis eficaz más baja posible (10mg/kg/12hs) (Tams, 1998; Anderson, 1999).

El efecto adverso más común de este fármaco es la queratoconjuntivitis seca, la cual una vez que se manifiesta es irreversible. Otros efectos secundarios menos comunes son: dermatitis alérgica, náuseas vómitos e ictericia (Birchard y Sherding, 2002).

La olsalazina es un nuevo derivado, consiste en dos moléculas de 5-AAS. Como ventaja sobre la sulfasalazina se absorbe poco, por lo que un 98% llega al colon, además al no tener en su molécula sulfapiridina tiene menores efectos secundarios, pero aun así siguen observándose casos de queratoconjuntivitis seca con su utilización (Ettinger y Feldman, 2007). Como desventaja es costosa y su utilización es limitada a perros de peso elevado, debido a que la presentación comercial es en capsulas de 250mg y no se puede fraccionar (Anderson, 1999; Birchard y Sherding, 2002).

La dosis utilizada es 10-20 mg/Kg/12hs vía oral (Tams, 1998; Anderson, 1999).

La mesalamina tiene una única molécula de mesalamina y no contiene sulfapiridina, la dosis es 10-20 mg/kg/12 hs oral. Al igual que la olsalazina es un producto costoso (Feijoo, 2009).

Corticosteroides: la prednisolona oral es el tratamiento inicial recomendado para perros con EII del intestino delgado concurrente; los perros con colitis grave o resistente al tratamiento con fármacos 5-AAS pueden responder

mejor a la prednisolona utilizada en monoterapia o en combinación con un fármaco 5-AAS o metronidazol (Tams, 1998; Birchard y Sherding, 2002).

Se utiliza una dosis inicial de 1-2 mg/kg/24hs vía oral durante 2-4 semanas aproximadamente, luego de dos semanas de remisión la dosis se reduce en forma gradual durante un mes hasta lograr la dosis más baja efectiva en días alternos (0.25-0.5 mg/kg), en muchos casos se necesita tratamiento continuo para prevenir recurrencias (Tams, 1998). El tratamiento combinado con sulfasalazina, metronidazol o azatioprina puede reducir la dosis necesaria de prednisolona para lograr la remisión de los síntomas (Ettinger y Feldman, 2007).

Azatioprina: es un análogo de la purina, que después de la incorporación al ADN, inhibe la activación y la proliferación linfocítica. Es raro que sea eficaz en monoterapia, y por lo tanto debe usarse como tratamiento adyuvante con glucocorticoides (Ettinger y Feldman, 2007). En combinación con prednisolona además de lograr un régimen inmunosupresor más efectivo, permite el uso de una dosis menor de prednisolona para el control de la enfermedad reduciendo de esta manera los efectos secundarios de esta droga (Tams, 1998). La dosis utilizada es 2 mg/kg/24hs vía oral hasta la remisión de los síntomas donde debe administrarse días alternos (alternando con la prednisolona también en días alternos). Es citotóxica y entre sus efectos secundarios están la pancreatitis, la toxicidad hepática y la supresión medular (generalmente leve), de modo que los animales deben ser controlados con hemograma completo y perfil hepático (Chandler, 2008).

Metronidazol: parece tener efecto beneficioso en algunos animales, su mecanismo de acción incluye acciones antiprotozoáticas, inhibición o modulación de la inmunidad celular, o bien actividad antibacteriana (reducción de antígenos de origen microbiano). La dosis utilizada es de 10 mg/kg/12hs vía oral y suele emplearse en combinación con corticosteroides (Chandler, 2008).

Tilosina: anecdóticamente también puede resultar eficaz en algunos casos de EII, se desconoce su mecanismo de acción y la dosis empleada es de 11mg/kg, lo cual equivale aproximadamente a ¼ de cucharadita por cada 9 kg de peso corporal (preparado en polvo) (Chandler, 2008).

Modificadores de la motilidad colónica: pueden brindar cierto alivio sintomático en los animales con colitis, la mezcla de agonistas opioides mu, gamma y loperamida estimula la absorción de líquidos y electrolitos en el colon mientras inhibe la motilidad propulsora del colon. La dosis de loperamida es de 0.08 mg/kg/8-6hs vía oral (Ettinger y Feldman, 2007).

Vitaminas: Existen evidencias de déficit de Vitamina B12, por ello se recomienda la administración de cianocobalamina 20 µg/kg/semana vía subcutánea durante 4 semanas (Feijoo, 2009).

PRONÓSTICO

La mayoría de los informes indica que el pronóstico a corto plazo para el control de la EII es de bueno a excelente, pero el pronóstico para la curación es malo y deben preverse recaídas (Ettinger y Feldman, 2007).

Después de terminar el tratamiento farmacológico, en muchos animales se mantiene la remisión de los signos clínicos solo con tratamiento dietético (Ettinger y Feldman, 2007).

Se debe de informar al propietario que es probable que a pesar del tratamiento la EII persista o recidive (Birchard y Sherding, 2002), de que es una enfermedad que puede implicar tratamiento de por vida y que el tratamiento puede resultar costoso.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio de los casos clínicos se desarrolló en el Centro Hospital Veterinario, Departamento de Pequeños Animales, consulta especializada de Gastroenterología de Facultad de Veterinaria, UdelaR. Dos de nuestros pacientes fueron provistos por el Centro Hospital Veterinario y uno por medio de una clínica veterinaria particular.

Tabla N°5. Características de los animales a estudiar.

N° animal	Raza	Sexo	Edad	Signos Clínicos
1	BullDog Francés	Macho	9 meses	Diarrea crónica de I.G: heces blandas/liquidadas, tenesmo, hematoquezia, moco, aumento frecuencia defecatoria. Estado general muy pobre.
2	Border Collie	Hembra	8 meses	Diarrea crónica de I.G: heces blandas, tenesmo, urgencia, moco; pica, coprofagia. Caquexia.
3	Cruza Bullterrier	Hembra	9 meses	Heces blandas, aumento frecuencia defecatoria, heces gran volumen. Estado general pobre.

Protocolo diagnóstico:

En primera instancia nos planteamos un diagnóstico diferencial con las patologías que cursan con diarrea crónica de intestino delgado e intestino grueso y se realizaron estudios colaterales para descartar dichas patologías y acercarnos al diagnóstico.

Mediante coproparasitario se descartó la presencia de parásitos y huevos intestinales. Se realizó desparasitación empírica contra trichuris vulpis y giardia, porque como su eliminación es intermitente en la materia fecal, el coproparasitario puede dar falsos negativos. El protocolo utilizado fue Febantel 50mg/kg durante 3 días seguidos, se repitió el mismo esquema a los 21 días y a los 3 meses.

Mediante ecografía abdominal se descartaron patologías como cuerpos extraños, intususcepción, neoplasias, anomalías congénitas, pólipos.

La ecografía es un examen colateral importante ya que puede brindar

datos sobre el grosor de la pared intestinal, estratificación, y reacción de linfonódulos mesentéricos. En nuestros pacientes reveló la presencia de un proceso inflamatorio, los animales presentaban asas intestinales con pared engrosada, estratificación normal, abundante gas y uno de los pacientes presentó linfonódulos mesentéricos reactivos.

El hemograma reveló eosinofilia y leucocitosis, la bioquímica sanguínea reveló toque hepático, la FAS y ALT dieron valores aumentados.

La medición de ácido fólico y cobalamina revelaron la existencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

Realizado estos estudios colaterales junto con la sintomatología y la anamnesis se llegó al diagnóstico presuntivo de enfermedad pancreática y enfermedad colónica.

En segunda instancia se procedió a confirmar el diagnóstico definitivo de estas patologías, previamente sospechadas.

Los estudios realizados fueron:

Determinación de tripsina inmunoreactiva (TLI): se realizó a partir de una muestra de suero recolectado después de un ayuno de 12 a 18 horas. Posteriormente con el suero obtenido se determinó la tripsina inmunoreactiva mediante la técnica de quimioluminiscencia (Siemens immunolite immunoassay systems) en el laboratorio LACLIVET.

Coprofuncional: es un estudio extrapolado de la medicina humana, donde se someten a los pacientes a una dieta preparatoria previo a la realización del examen. Esta dieta consiste en administrar durante 3 días seguidos carne picada cruda y arroz con aceite o manteca. Al 4° día se toma una muestra de la materia fecal. Este estudio evalúa las características físicas de la materia fecal y la digestión de lípidos (tinción sudan III), glúcidos (tinción con lugol o iodo) y proteínas (observación directa).

Colonoscopia con toma de muestras de mucosa gastrointestinal para estudio histopatológico: para este estudio se utilizó un equipo de endoscopia marca Fujinon, procesador de imágenes modelo eve epx. 201h, con un tubo de inserción de 1,5mts x 9.8 mm diámetro. Con el paciente bajo anestesia general se lo coloca en decúbito esternal y se procede a la realización de la colonoscopia. Este estudio nos permite visualizar de forma macroscópica los diferentes sectores de la mucosa colónica, permitiendo también la extracción de muestras (biopsias) para el posterior estudio histopatológico. Se deben tomar un mínimo de diez muestras del órgano examinado y deben realizarse cada vez que un paciente se someta a una endoscopia, con independencia de que las zonas examinadas presenten aspecto normal, dado que no existe correlación entre los cambios macroscópicos de la mucosa y los encontrados histopatológicamente.

7. RESULTADOS

Tabla N°7. Resultados de los análisis de laboratorio e histopatología en los tres pacientes estudiados.

N° animal	Folato * (ng/ml)	Vit. B12** (pg/ml)	Coprofuncional	TLI *** (ng/ml)	Histopatología
1	s/d	s/d	Leve creatorrea	s/d	Colitis crónica linfocítica-plasmocítica
2	13,2	255	Amilorrea, estorrea con mínima creatorrea concomitante	<1	Colitis linfocítica-plasmocítica
3	9,5	168	Sin alteraciones	1,43	Colitis linfocítica-plasmocítica

*Valores de referencia TLI: 5,2 a 35,0 ng/ml (LACLIVET).

**Valores de referencia folato: 3,5-8,5ng/ml (LACLIVET).

***Valores de referencia vitamina B12: 200-500pg/ml (LACLIVET).

s/d: Sin datos, no se realizaron porque al momento del diagnóstico estos colaterales no se encontraban disponibles en el mercado.

Los resultados de **ácido fólico y cobalamina** se aprecian en la tabla n°7. Los valores de referencia del laboratorio LACLIVET donde se analizaron las muestras son: ácido fólico 3,5-8,5ng/ml (normal) y cobalamina 200-500pg/ml (normal). En base a los resultados los pacientes evidencian sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado.

Con respecto al **coprofuncional** se obtuvieron diferentes resultados en los 3 pacientes, los cuales se observan en la tabla n°7.

El animal n°1 mostro una leve insuficiencia en la digestión de las proteínas, el animal n°2 presento franca insuficiencia en la digestión de almidón y lípidos y leve insuficiencia en la digestión de proteínas mientras que el animal n°3 no presento ningún tipo de alteración.

El resultado de la **TLI** en cada animal se observa en la tabla n°7. Los valores de referencia del laboratorio LACLIVET donde fueron analizadas las muestras son: 5,2 a 35,0 ng/ml (normal), <2,5 ng/ml (insuficiencia pancreática crónica), >40 ng/ml (pancreatitis aguda).

Los pacientes mostraron resultados debajo del límite inferior, lo que indicaría la existencia de IPE.

En la tabla nº8 se muestra el **resultado histopatológico** de las muestras de la mucosa intestinal y gástrica obtenidas en los procedimientos endoscópicos. En el mismo se observa que los tres animales presentaron colitis linfocítica-plasmocítica como patología intestinal común.

Tabla N°8. Informe histopatológico de las muestras de biopsia intestinal

N° animal	Histopatología	En Suma
1	<p>Colon: Lámina propia fibrosada con infiltración de abundantes mononucleares, con plasmocitos moderados y el resto linfocitos.</p> <p>Epitelio superficial en zonas displásicos, con un pólipo vellosos</p>	<p>Colon: Colitis crónica linfocítica-plasmocítica</p> <p>Fibrosis de lámina propia</p> <p>Pólipo vellosos</p>
2	<p>Estómago: Escaso infiltrado mononuclear en lámina propia, células sin alteraciones (principales y parietales)</p> <p>Colon: Lámina propia infiltrada con numerosos linfocitos y plasmocitos, acompañados de reacción fibrosa exuberante (desmoplasia), epitelio sin alteraciones de importancia</p>	<p>Estómago: Mínimas alteraciones inflamatorias crónicas</p> <p>Colon: Infiltración linfo-plasmocitaria, severa desmoplasia</p> <p>Colitis linfocítica-plasmocítica</p>
3	<p>Estómago: Tres muestras presentan todas las capas y dos muestras el epitelio superficial. A nivel de mucosa leve congestión capilar, no se observan células inflamatorias</p> <p>Colon: Tres muestras presentan todas las capas y otras cinco muestras solo la capa mucosa, epitelio superficial presente en todas las muestras con células mucosas. Leve a moderada congestión multifocal en parte superficial de mucosa</p> <p>Submucosa: Células inflamatorias (plasmocitos y pocos eosinófilos)</p>	<p>Estómago: Leve congestión</p> <p>Colon: Colitis linfocítica-plasmocítica.</p>

Protocolo terapéutico:

Una vez confirmadas ambas patologías se realizó un protocolo terapéutico basándonos en las recomendaciones de la bibliografía internacional. Como esta asociación no es frecuente y el protocolo terapéutico para ambas patologías asociadas no está descrito, nos basamos en la sintomatología predominante, y así se realizó un tratamiento efectivo para cada caso en particular.

El primer paso fue la modificación de la dieta, administrándoles una dieta comercial altamente digestible, hipoalergénica y/o con una nueva fuente de proteína con bajo contenido en grasas (tabla n 6).

En el cuadro n°6 se describe el tratamiento farmacológico aplicado a los pacientes. En los pacientes n°1 y n°3 se dirigió hacia la colitis linfocítica-plasmocítica y en el paciente n°2 hacia la IPE.

Para el tratamiento de la colitis linfocítica-plasmocítica se utilizó como antiinflamatorio de la mucosa intestinal fármacos 5-ASA. En los tres pacientes se utilizó Salazodin 500mg de uso humano laboratorio Haymann, su principio activo es salicilazosulfapiridina, a dosis de 15mg/kg c/12hs por dos semanas, luego la dosis se disminuyó a la mitad por el periodo de un mes. En forma conjunta, para el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado se utilizó Metronidazol, a dosis de 10mg/kg c/12hs durante 15 a 25 días según evolución del paciente, solo o en combinación con Amoxicilina a dosis de 25mg/kg c/12hs por el mismo periodo de tiempo.

A los tres pacientes se los suplementó con vitamina B12 a dosis de 250 a 500ug vía s/c 1 vez por semana durante 4 semanas y luego 1 vez por mes durante 4 meses. Para la vitamina E la dosis usada fue de 30 a 400 U/I por día.

Para el tratamiento de la IPE, como suplementación enzimática se utilizó CREON 10.000 del laboratorio Gramón Bagó. Este preparado es de uso humano, su presentación es en cápsulas. Cada capsula contiene 150mg de pancreatina en forma de minimicroesferas gastroresistentes (equivalentes a 10.000 Unidades F. Eur. de lipasa, 8.000 Unidades de F. Eur. de amilasa y 600 Unidades de F. Eur. de proteasa total). Se administró simultáneamente con cada comida; la dosis inicial fue de 2 cápsulas por comida y luego de la remisión de síntomas se logró como dosis mínima efectiva la administración de 1 cápsula con cada comida.

Dicho tratamiento fue aplicado al paciente n°2, el cual presentaba franca IPE. Los otros pacientes presentaban leve IPE, lo cual se corrigió solo con la modificación de la dieta.

Tabla N°6. Protocolo terapéutico.

N° animal	Dieta terapéutica	Fármacos 5-AAS	Antibióticos	Suplemento enzimático	Vitaminas
1	Nutrience Lamb and rice	Salazodin 500mg	Metronidazol	-	Vit B12 Vit E
2	Purina Pro Plan Sensitive Skin Salmon & Rice Formula	Salazodin 500mg	Metronidazol + Amoxicilina	2 cápsulas Creon 10.000 con cada comida	Vit B12 Vit E
3	Hill's® Prescription Diet® i/d® Canine Gastrointestinal Health	Salazodin 500mg	Metronidazol + Amoxicilina	-	Vit B12 Vit E

Evolución clínica

La evolución clínica fue favorable en todos los pacientes. Con la instauración del tratamiento se logró la remisión de los síntomas. Los pacientes ganaron peso y la diarrea como síntoma principal de ambas patologías remitió en un mes aproximadamente.

En el paciente n°2 se observaron recaídas con presentación de diarreas intermitentes mientras se lograba llegar a una dosis mínima efectiva del preparado enzimático.

Actualmente los tres pacientes estudiados se encuentran en forma estable y presentan el peso acorde a su raza sexo y edad.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo principal de este trabajo fue comunicar la asociación de la IPE con EII, específicamente colitis linfocítica plasmocítica, en tres pacientes caninos menores de un año de edad.

Según la bibliografía consultada dicha asociación no es frecuente. Lo que describen los autores es la coexistencia de la IPE con la enfermedad del intestino delgado, precisamente con enteritis linfocítica plasmocítica (Simpson, 1991; Westermarck y col., 2003; Ettinger y Feldman., 2007).

Según la revisión bibliográfica realizada, nuestra opinión es que la base de la asociación de estas dos enfermedades podría ser inmunomediada. Tanto la atrofia acinar pancreática como la colitis linfocítica plasmocítica son mediadas inmunológicamente y en ambas patologías ocurre una desregulación del sistema inmune con aumento de linfocitos T, específicamente CD4+.

Otra característica de esta asociación, es la presentación de estas enfermedades en animales menores de un año de edad. En contraposición con lo propuesto en la bibliografía donde los autores afirman que la IPE se presenta en animales de 1-5 años (Simpson, 1991; Batt, 1993; Simpson, 2003) y la EII se presenta en perros de edad media a avanzada (edad media aproximada 6 años, con un intervalo de 6 meses a 20 años) (Morgan, 2004; Ettinger y Feldman, 2007).

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson, N.V. (1999) Gastroenterología veterinaria. 2° ed. Buenos Aires, Intermédica, 794 p.
2. Ayala, I., Montes, A.M. (2003) Colitis linfoplasmocitaria canina: un hallazgo frecuente en la exploración colonoscópica. AVEPA 23 (1):13-17.
3. Batt, R.M. (1993) Exocrine pancreatic insufficiency. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice 23 (3):595-608.
4. Birchard, S.J., Sherding, R.G. (2002) Manual Clínico de Procedimientos en Pequeñas Especies. 2° ed. Madrid, McGraw-Hill, V1.
5. Burrows, C.F., Batt, R.M., Sherding, R.G. (1995) Diseases of the small intestine. En: Ettinger, S.J., Feldman, E.C. Textbook of veterinary internal medicine. 4 ° ed. Philadelphia, Saunders, V2, p. 1169-1232.
6. Cerquetella, M., Spaterna, A., Laus, F., Tesei, B., Rossi, G., Antonelli, E., Villanacci, V., Bassotti, G. (2010) Inflammatory bowel disease in the dog: Differences and similarities with humans. World Journal of Gastroenterology 16 (9):1050-1056.
7. Chandler, M. (2008) Guía de la fisiología gastrointestinal del perro y gato. 95 p. Disponible en: http://www.affinity-petcare.es/advance/pdf/GUIA_FISIOLOGIA_GASTROINTESTINAL_DE_PERRO_Y_GATO-0.pdf. Fecha de consulta: 1/11/12.
8. Drazner, F.H. (1986) Diseases of the pancreas. En: Jones, B.D. Canine and feline gastroenterology. Philadelphia, Saunders, p. 295-343.
9. Dyce, k.M., Sack, W.O., Wensing, C.J.G. (1999) Anatomía veterinaria. 2° ed. México, D.F., Interamericana, 952p.
10. Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (2007) Tratado de medicina interna veterinaria: enfermedades del perro y el gato. 6° ed. Madrid, Elsevier, 2V.
11. Feijoo, S.M. (2009) Enfermedad intestinal inflamatoria. Disponible en: <http://www.veterinariargentina.com/revista/2009/10/4661/>. Fecha de consulta: 25/9/12.
12. Feijoo, S.M., Ortemberg, L., Marquez, A.G. (1999) Eficacia del test de tripsina-like inmunoreactiva para el diagnostico de la insuficiencia pancreática exocrina canina. Veterinaria Argentina 16 (159):708-716.

13. Garcia Sancho, M., Rodriguez Franco, F., Sainz Rodriguez, A. (2009) Enfermedad inflamatoria crónica del intestino Delgado del perro: comparación de índices de actividad. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias 3 (1):48-61.
14. Hall, E.J., Simpson, J.W., Williams, D.A. (2012) Manual de gastroenterología en pequeños animales. 2° ed, Barcelona, Ediciones S, 478 p.
15. Jergens, A.E. (2003) A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. Journal of Veterinary Internal Medicine 17 (3):291-297.
16. Jergens, A.E. (2009) Diagnostic and therapeutic monitoring in inflammatory bowel disease. Disponible en: http://secure.aahanet.org/eweb/images/AAHANet/phoenix2009proceedings/pdfs/01_scientific/059_DIAGNOSTIC%20HYPERLINK "http://secure.aahanet.org/eweb/images/AAHANet/phoenix2009proceedings/pdfs/01_scientific/059_DIAGNOSTIC%20%20THERAPEUTI.pdf" & [HYPERLINK](http://secure.aahanet.org/eweb/images/AAHANet/phoenix2009proceedings/pdfs/01_scientific/059_DIAGNOSTIC%20%20THERAPEUTI.pdf) "http://secure.aahanet.org/eweb/images/AAHANet/phoenix2009proceedings/pdfs/01_scientific/059_DIAGNOSTIC%20%20THERAPEUTI.pdf" %20THERAPEUTI.pdf. Fecha de consulta: 20/12/12.
17. Jergens, A.E., Simpson, K.W. (2012) Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. Frontiers in Bioscience 1 (4):1404-1419.
18. Lopez, J.R. (1995?) Nuevas terapias en el manejo de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EIIC). Disponible en: <http://www.vet-uy.com/articulos/pequenos/050/0025/peq0025.htm>. Fecha de consulta: 24/1/13.
19. Morgan, R.V. (2004) Clínica de pequeños animales. 4° ed. Madrid, Elsevier, 1355 p.
20. Nelson, R.W., Couto, C.G. (1995) Páncreas exócrino. En: Nelson, R.W., Couto, C.G. Medicina interna de animales pequeños. Buenos Aires, Intermédica, p. 579-606.
21. Nelson, R.W., Couto, C.G. (2000) Enfermedades intestinales. En: Nelson, R.W., Couto, C.G. Medicina interna de animales pequeños. 2° ed. Barcelona, Elsevier, p. 469-513.
22. Nelson, R.W., Couto, C.G. (2010) El páncreas exócrino. En: Nelson, R.W., Couto, C.G. Medicina interna de pequeños animales. 4° ed. Barcelona, Elsevier, p. 411-421.
23. Ortemberg, L. (2005) Insuficiencia pancreática exocrina. En: Gomes, N., Feijoo, S. Clínica médica de pequeños animales. Buenos Aires, Royal Canin Argentina, p. 176-179.

24. Pibot, P., Biourge, V., Elliott, D. (2007) Enciclopedia de la nutrición clínica canina. Disponible en: http://www.ivis.org/advances/rc_es/A4316.0908.ES.pdf. Fecha de consulta: 20/10/12.
25. Puig, E.R., Perez, F.J., Castellote, C., Franch, A., Castell, M. (2008) El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082008000100006> HYPERLINK "http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082008000100006&script=sci_arttext"& HYPERLINK "http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082008000100006&script=sci_arttext"script=sci_arttext. Fecha de consulta: 20/12/12.
26. Rodríguez, C.A. (2010) Asociación entre enfermedad intestinal inflamatoria crónica y dermatitis crónicas en perros. Disponible en: <http://www.uacj.mx/planeacion/PIFI-2011/CADAC-ICB/Evidencias%20ICB/09.-Capacidad/ICB-09-Produc-CRodriguez-vet-01.pdf>. Fecha de consulta: 9/1/13.
27. Rutz, G.M., Steiner, J.M., Williams, D.A. (2002) Oral bleeding associated with pancreatic enzyme supplementation in three dogs with exocrine pancreatic insufficiency. Journal of the American Veterinary Medical Association 221 (12):1716-1718.
28. Schaer, M. (2006) Medicina clínica del perro y el gato. Barcelona, Masson, 576 p.
29. Simpson, J.W. (1991) Digestive disease in the dog and cat. Oxford, Blackwell, 287 p.
30. Simpson, K.W. (2003) Diseases of the pancreas. En: Tams, R.T. Handbook of small animal gastroenterology. St. Louis, Elsevier, p. 353-369.
31. Simpson, K.W., Batt, R.M., Jones, D., Morton, D.B. (1990) Effects of exocrine pancreatic insufficiency and replacement therapy on the bacterial flora of the duodenum in dogs. American Journal of Veterinary Research 51 (2):203-206.
32. Simpson, K.W., Morton, D.B., Batt, M.R. (1989) Effect of exocrine pancreatic insufficiency on cobalamin absorption in dog. American Journal of Veterinary Research 50 (8):1233-1236.
33. Steiner, J.M. (2010) Páncreas exocrino. En: Steiner, J.M. Gastroenterología en pequeños animales. Barcelona, Multimédica, p. 275-299.

34. Steiner, J.M., Rutz, G.M., Williams, D.A. (2006) Serum lipase activities and pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Veterinary Research* 67 (1):84-87.
35. Strombeck, D.R., Guilford, W.G. (1995) Enteropatías inflamatorias idiopáticas. En: Strombeck, D.R., Guilford, W.G. *Enfermedades digestivas de los animales pequeños*. 2° ed. Buenos Aires, Intermédica, p.381-415.
36. Tams, R.T. (1998) *Manual de gastroenterología en animales pequeños*. 2° ed. Buenos Aires, Intermédica, 402 p.
37. Tilley, L.P., Smith, F.W.K., MacMurray, A.C. (1998) *La consulta veterinaria en 5 minutos: canina y felina*. Buenos Aires, Intermédica, 1293 p.
38. Westermarck, E., Wiber, M. (2003) Exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 33 (5):1165-1179.
39. Westermarck, E., Wiber, M. (2012) Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: historical background, diagnosis, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine* 27 (3):96-103.
40. Wiber, M.E., Lautala, H.M., Westermarck, E. (1998) Response to long-term enzyme replacement treatment in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213 (1):86-90.
41. Wiber, M.E., Nurmi, A.K., Westermarck, E. (1999) Serum trypsin-like immunoreactivity measurement for the diagnosis of subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13:426-432.
42. Wiber, M.E., Westermarck, E. (2002) Subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220 (8):1183-1187.
43. Williams, D.A., Batt, R.M. (1988) Sensitivity and specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192 (2):195-201.