

Aspectos biológicos y clínicos de la aspergilosis en caninos

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Danny Cadena^{1,3}, Diana Cabriles^{1,3}

1. *Estudiantes MVZ, Seminario de Profundización en Sanidad Animal*
2. *MV, Esp. Docencia Universitaria, Docente tiempo completo*
3. *Universidad Cooperativa de Colombia*



Resumen

Se comparte información sobre los aspectos biológicos y clínicos de la aspergilosis en caninos, haciendo énfasis en las especies del género *Aspergillus* que son patógenas, el tipo de contaminaciones que causan, las manifestaciones clínicas que genera, las técnicas diagnósticas que se emplean y los tratamientos que se usan para combatir estas infecciones. Se llevó a cabo una búsqueda en sociedades y asociaciones profesionales que publican información relevante al tema. *Aspergillus spp* es uno de los hongos más abundantes del planeta, las infecciones causadas por estos hongos son poco usuales y se limitan a pacientes inmunocomprometidos. En caninos se reportan infecciones locales en la cavidad nasal y conductos auditivos además de infecciones sistémicas que pueden llegar a afectar pulmones, corazón, bazo, riñones, medula espinal, ojos, medula ósea y cerebro. El diagnóstico oportuno mejora el pronóstico de los pacientes ya que por lo general las manifestaciones clínicas se observan en fases crónicas cuando los órganos afectados ya están bastante comprometidos. Los tratamientos son prolongados y se hacen en base a antimicóticos locales y sistémicos, de ser necesario se realizan extirpaciones quirúrgicas de los aspergilomas.

Palabras clave: Aspergilosis, Manifestaciones clínicas, Diagnóstico, Tratamiento

Abstract

Information is shared about the biological and clinical aspects of aspergillosis in canines, emphasizing the species of the *Aspergillus* genus that are pathogenic, the type of contamination they cause, the clinical manifestations they generate, the diagnostic techniques used and the treatments they use. used to combat these infections, a search was conducted in societies and professional associations that publish information relevant to the subject. *Aspergillus* spp is one of the most abundant fungi on the planet, infections caused by these fungi are unusual and are limited to immunocompromised patients. In canines, local infections in the nasal cavity and ear canals are reported, as well as systemic infections that can affect the lungs, heart, spleen, kidneys, spinal cord, eyes, bone marrow and celebration. Timely diagnosis improves the prognosis of patients since clinical manifestations are usually observed in chronic phases when the affected organs are already quite compromised. The treatments are prolonged and are based on local and systemic antifungals, if necessary, surgical removal of aspergillomas is performed.

Keywords: Aspergillosis, Clinical manifestations, Diagnosis, Treatment

Introducción

Las aspergilosis son infecciones micóticas generadas por hongos del género *Aspergillus*, dentro de este género se describen más de seiscientas especies, es uno de los hongos más abundantes del planeta, su habita natural son los suelos y se desarrolla bien sobre la materia orgánica además de sustratos como papel, cuero, pinturas o alimento, es termoresistente y puede vivir entre los 12°C y 57°C, incluso se ha demostrado que sus esporas pueden tolerar hasta los 70°C (Raper & Fennel, 1965).

Este hongo saprofito oportunista patógeno, manifiesta enfermedad de forma esporádica afectando principalmente a pacientes inmunosuprimidos, se reportan casos en humanos y en un gran número de especies animales aves y mamíferos, tanto domésticos como silvestres (Latge, 1999), se ha descrito que la enfermedad representa grandes pérdidas económicas en producción animal, siendo el aborto su principal manifestación en los mamíferos. (Gavalda & Ruiz, 2003).

La infección se desarrolla cuando el paciente tiene una herida abierta (infección localizada) o inhala esporas estas germinan rápidamente en presencia de enfermedad invasora pulmonar (bronquiectasias, tumor o tuberculosis) lo que permite un ingreso rápido vía sistémica al sistema circulatorio formando bolas fúngicas (Aspergilomas) en el tejido, necrosis hemorrágica e infarto (Rodriguez, et al., 2011), también se conoce que puede infectar el aparato auditivo (otomicosis) (Coiner, 2010) e invadir el sistema nervioso y desarrollar la forma invasiva o (infección generalizada) siendo el pronóstico reservado ya que compromete la vida del paciente, inicialmente los síntomas son similares a los del asma, neumonía, sinusitis y puede progresar rápidamente a enfermedad sistémica manifestando tos, epistaxis, fiebre, pérdida de peso, insuficiencia respiratoria, dolor y úlceras cutáneas (infección localizada) (Garcia, et al., 2017)

En caninos generalmente está asociada a infecciones en la cavidad nasal y los senos paranasales (Dick, 2006). Se considera a la aspergilosis una de las principales causas de afección crónica de las fosas nasales del canino y cataloga como la segunda principal causa de secreciones nasales después de las neoplasias, la enfermedad suele observarse en perros dolicocefalos siendo poco frecuente en braquicefalos (Padilla & Galindo, 2014), debido a los hábitos olfativos de los canes se estima que un día normal un perro puede inhalar entre 10 a

15 esporas del hongo (Greene, 2000), pero solo logra invadir al organismo en estados crónicos de inmunosupresión o en enfermedad primaria pulmonar (Clinic, 2019).

El diagnóstico se realiza con diferentes pruebas directas e indirectas siendo las más empleadas rinoscopia, biopsias, cultivos fúngicos, radiografía de tórax, tomografía computarizada y prueba de anticuerpos para aspergilosis (Day, 1998).

Los tratamientos se basan en medicamentos anti fúngicos: Voriconazol, Isavuconazol, Anfotericina B, Equinocandinas y extirpación quirúrgica de los aspergilomas (Thomas J. Walsh, 2008).

Es de vital importancia conocer la ecología de la especie, sus manifestaciones clínicas en estados patológicos y los tratamientos que se pueden emplear para controlar la infección en los pacientes.

Taxonomía del género aspergillus

En 1965, Raper y Fennel (Raper & Fennel, 1965) realizan la primera descripción morfológica y taxonómica del género aspergillus en esta publicación se describen 132 especies subdivididas en 18 grupos, más tarde Samson, en 1979, hizo una recopilación de las especies descritas por Raper y Fennel en la que (Raper & Fennel, 1965) sugiere realizar una revisión crítica sobre la validez de los taxones publicados (Samson, 1979).

Samson y Ji en 1985 realizaron actualizaciones e importantes contribuciones multidisciplinares a la taxonomía del género en especial se replanteo la nomenclatura siguiendo las normas del código internacional de nomenclatura botánica (ICBN) (Samson & Ji, 1985), por lo que Gams et als, en 1980 reclasificaron el género y lo dividieron en 6 subgéneros, cada uno de los cuales dividido a su vez en una o más secciones (Gams, et al., 1980). En la siguiente tabla se especifica la clasificación taxonómica actual y antigua propuesta por Raper et als, (Raper & Fennel, 1965)

Subgénero	Sección	Sinónimo ^b	Especie tipo	Teleomorfo
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	Grupo <i>A. glaucus</i>	<i>A. glaucus</i>	<i>Eurotium</i>
	<i>Restricti</i>	Grupo <i>A. restrictus</i>	<i>A. restrictus</i>	-----
<i>Fumigati</i>	<i>Fumigati</i>	Grupo <i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>Neosartorya</i>
	<i>Cervini</i>	Grupo <i>A. cervinus</i>	<i>A. cervinus</i>	-----
<i>Ornati</i>		Grupo <i>A. ornatus</i>	<i>A. ornatus</i>	<i>Waecupiella, Sclerocleista, Hemicarpenteles</i>
<i>Clavati</i>	<i>Clavati</i>	Grupo <i>A. clavatus</i>	<i>A. clavatus</i>	-----
<i>Nidulantes</i>	<i>Nidulantes</i>	Grupo <i>A. nidulans</i>	<i>A. nidulans</i>	<i>Emericella</i>
	<i>Versicolores</i>	Grupo <i>A. versicolor</i>	<i>A. versicolor</i>	-----
	<i>Usti</i>	Grupo <i>A. ustus</i>	<i>A. ustus</i>	-----
	<i>Terrei</i>	Grupo <i>A. terreus</i>	<i>A. terreus</i>	-----
<i>Circumdati</i>	<i>Flavipedes</i>	Grupo <i>A. flavipes</i>	<i>A. flavipes</i>	<i>Fennellia</i>
	<i>Wentii</i>	Grupo <i>A. wentii</i>	<i>A. wentii</i>	-----
	<i>Flavi</i>	Grupo <i>A. flavus</i>	<i>A. flavus</i>	-----
	<i>Nigri</i>	Grupo <i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>	-----
	<i>Circumdati</i>	Grupo <i>A. ochraceus</i>	<i>A. ochraceus</i>	<i>Petromyces</i>
	<i>Candidi</i>	Grupo <i>A. candidus</i>	<i>A. candidus</i>	-----
	<i>Cremei</i>	Grupo <i>A. cremeus</i>	<i>A. cremeus</i>	<i>Chaeosartorya</i>
	<i>Sparsi</i>	Grupo <i>A. sparsus</i>	<i>A. sparsus</i>	-----

a. Adaptado de (Gams, et al., 1980)

b. Grupos propuestos por (Raper & Fennel, 1965)

Tabla 1. Taxonomía del género *Aspergillus*. Tomado de (Abarca, 2000)

Algunas de las especies pueden reproducirse sexualmente. Las formas perfectas de *Aspergillus* se incluyen en los géneros *Chaetosartorya*, *Dichlaena*, *Emericella*, *Eurotium*, *Fennellia*, *Hemicarpenteles*, *Neosartorya*, *Petromyces*, *Sclerocleista* (Abarca, 2000)

Características morfológicas del género *aspergillus*

Son hongos mitospóricos o amorfos (imperfectos) también llamados deuteromicetos, el género *Aspergillus* se caracteriza por la producción de hifas especializadas (conidióforos) o fiálides sobre los cuales se encuentran conidiógenas que originan los conidios (esporas sexuales) (Abarca, 2000)

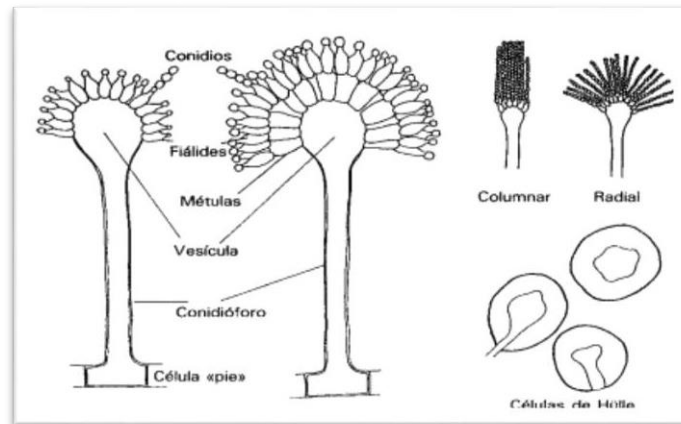


Fig. 1. Morfología hongos del genero *Aspergillus*, Tomado de: (Dagenais & Keller, 2009)

El conidióforo a pesar de ser una estructura unicelular posee tres partes bien diferenciadas: vesícula (extremo apical hinchado), estipe (extremo sección cilíndrica situada debajo de la vesícula) y célula o pie (sección final), sobre la vesícula se disponen metulas que dan origen a las fialides y sobre estas se disponen los conidios. Las cabezas conidiales que sólo presentan fiálides se denominan uniseriadas, y las que presentan fiálides y métulas, biseriadas (Abarca, 2000)

La clasificación del género *Aspergillus* en subgéneros y secciones está basada fundamentalmente en cuatro características: presencia de teleomorfo, presencia o ausencia de métulas; disposición de las métulas o fiálides sobre la vesícula y coloración de las colonias (Abarca, 2000)

Tipos de aspergilosis en perros

Aspergilosis nasal

Es causada por *Aspergillus fumigatus*, esta infección micotica es la segunda causa en importancia de secreción nasal, después de la neoplasia en esta misma ubicación (Rodriguez, et al., 2011) esta patología está catalogada como la causante del 7 al 34% de las enfermedades que generan enfermedad nasal crónica (Saunders, et al., 2002) afecta a caninos de cualquier edad, pero aproximadamente el 30% de los pacientes afectados tienen menos de tres años y el 70% menos de siete años. Los machos parecen tener un mayor riesgo de presentación que las hembras. La enfermedad suele observarse en perros dolicocefalos y es muy poco frecuente en braquicefalos (Greene, 2000)

Manifestaciones Clínicas

Los primeros síntomas que sugieren micosis nasal son dolor a la palpación nasal, presencia de estornudos con descarga mucosanguinolenta o purulenta uní o bilateral, y dependiendo de la severidad del problema, mal olor, epistaxis y erosión con despigmentación de la nariz (Rodriguez, et al., 2011) (Saunders, et al., 2002)

El seno frontal es el sitio predilecto para el establecimiento del microorganismo antes de que sus metabolitos comiencen la rápida destrucción de las turbinas y tejido óseo adyacente (Dick, 2006)

Patogénesis

No se conoce exactamente la fisiopatología de la enfermedad, es posible que la asociación con inmunosupresión de la mucosa que puede predisponer al paciente (Rodriguez, et al., 2011) los productos de *A. fumigatus* inhiben la transformación de linfocitos B Y T in vitro;

A. fumigatus produce una endotoxina hemolítica y dermonecrótica que posiblemente ocasiona la necrosis de los cornetes y la erosión del rinario que ocurre en la aspergilosis nasal canina (Saunders, et al., 2002)

Diagnóstico

Se hace teniendo en cuenta la historia, los signos clínicos, el examen clínico, la rinoscopia y el cultivo para hongos junto con los resultados de serología, citología, histología y estudios imagenológicos (radiografía, tomografía, resonancia magnética); para considerarse positivo a la patología, el paciente sospechoso debe ser positivo por lo menos a dos pruebas (Padilla & Galindo, 2014) La toma de muestras para cultivo y citología con ayuda de endoscopia permite identificar hifas de hongos en el 93% de los casos por cepillado y 100% por toma de biopsia, y los frotis de exudado nasal son poco acertado (Dick, 2006) (Padilla & Galindo, 2014)

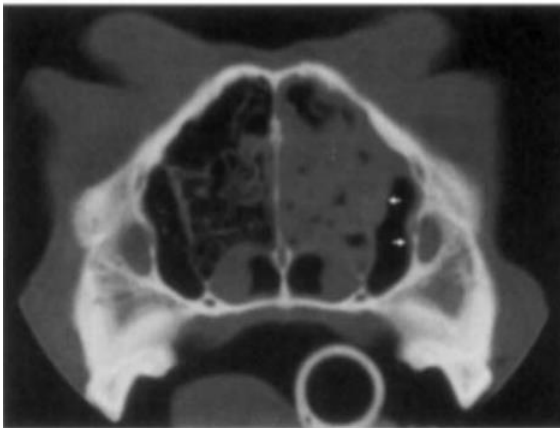


Fig. 2. Tomografía computarizada se evidencia lisis de cornete localizado (bilateralmente) causada por aspergilosis. Tomado de: (Saunders, et al., 2002)

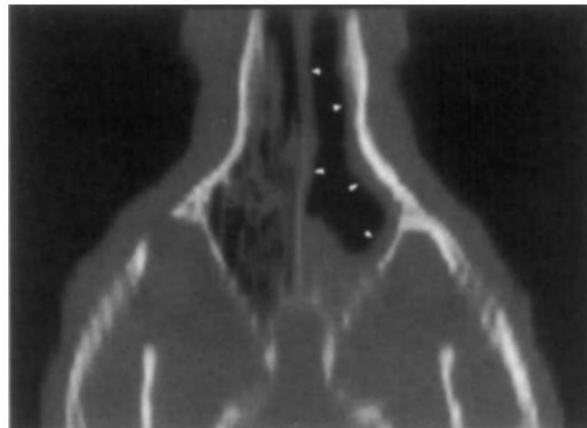


Fig. 3. Tomografía computarizada imagen dorsal se observa destrucción de los cornetes y engrosamiento de la mucosa, causada por aspergilosis. Tomado de: (Saunders, et al., 2002)

Tratamiento

Es difícil lograr el control efectivo de la enfermedad, varios antimicóticos se utilizan para tratar la aspergilosis nasal; de ellos, los derivados del azol más recientes (fluconazol e itraconazol) evidencian los mejores resultados (Greene, 2000); sin embargo, la administración oral de estos medicamentos se considera poco óptima y se asocia con tratamientos muy prolongados, alto costo de los medicamentos y pobres resultados (Sharman, et al., 2012) Se ha obtenido mejoría clínica en únicamente el 50% de pacientes tratados con tiabendazol y ketoconazol y cerca al 70% en pacientes tratados con itraconazol o fluconazol (Padilla & Galindo, 2014)

La hepatotoxicidad, anorexia y erupciones cutáneas son algunas de las complicaciones observadas con el tratamiento antifúngicos sistémicos (Sissener, et al., 2006) En cuanto al tratamiento tópico, por muchos años consistió en la implantación quirúrgica de tubos en la cavidad nasal y senos frontales a los que se le irrigan con enilconazol dos veces al día entre siete y catorce días (Saunders, et al., 2002) (Sharman, et al., 2012). también se ha utilizado la combinación de rinotomía con infusión de enilconazol al 2% por una hora y posterior administración de itraconazol con resultados prometedores en casos severos o recurrentes (Padilla & Galindo, 2014)

La persistencia de la infección a pesar de la terapia adecuada en algunos pacientes caninos puede ser el resultado de defectos en los mecanismos de defensa local (limpieza mucociliar) o disfunción del sistema inmune local (Gavalda & Ruiz, 2003)

Otitis causada por *aspergillus*

La otitis (inflamación del oído) en perros es común, sus causas son multifactoriales y se estima que representa el 20% de consultas en centros clínicos veterinarios de pequeños

animales (Cole, 2004). Los factores causales de la otitis se pueden clasificar en predisponentes, primarios, secundarios y perpetuantes (Scott DW, 2001) los factores predisponentes como la forma de las orejas, la conformación del conducto auditivo externo, el aumento de la humedad, el trauma y la obstrucción aumentan el riesgo de otitis (Saridomichelakis, et al., 2007) dentro de las causas primarias tenemos (ectoparásitos, cuerpos extraños, alergias y desordenes de la queratinización) estos pueden iniciar la inflamación del canal auditivo que posteriormente se intensifica por factores secundarios (infecciones bacterianas y fúngicas), los factores perpetuadores son cambios patológicos progresivos del canal auditivo, membrana timpánica y oído medio debido a inflamación crónica que eventualmente reviene la resolución de la otitis (Scott DW, 2001) (Rosser, 2004) (Goodale, et al., 2016) reportan que en un periodo de 25 años de atención hospitalaria veterinaria se atendieron solo 17 casos confirmados de otitis por *Aspergillus* y en su gran mayoría esta se manifestaba de forma unilateral. Consistente con casos de otitis por *Aspergillus* reportados por (Coiner, 2010) (Ghibaud & Peano, 2010) (Goodale, et al., 2016) determinaron que la especie mayormente aislada en casos de otitis por aspergilosis fue *A. fumigatus*, y en menor medida fueron aislados *A. niger* y *A. terreus*. (Sinha, et al., 2009) reporta también como agente causal de otitis en perros *A. niger*.

Manifestaciones clínicas

A diferencia de las infecciones bacterianas caracterizadas por exudados purulentos, en la otitis micóticas los síntomas suele ser inespecíficos, las manifestaciones más habituales son prurito, dolor, descamación del epitelio, hipoacusia y excesiva producción de cerumen por lo

general no se compromete la membrana timpánica (García, et al., 2001) El proceso presenta una evolución subaguda o crónica con tendencia a la recidiva (Saridomichelakis, et al., 2007)

Al examen otológico se puede observar proceso inflamatorio, secreción serosa o dermatitis seca no exudativa, material pulverulento de color blanco, verde, marrón o negro sin una localización particular, también se puede observar en forma de una masa algodonosa o filamentosa más o menos espesa que bloquea total o parcialmente el conducto auditivo (Goodale, et al., 2016)

Patogénesis

No se encontró una fisiopatogenia certera de la otitis causada por *Aspergillus spp* y se presume que los pacientes inmunosuprimidos son predisponentes a contraer la infección además de lesiones a nivel oído externo o medio, cuerpos extraños y de forma iatrogénica al realizar limpiezas de oído de forma incorrecta (Coiner, 2010)

En humanos se reporta que los tratamientos antibióticos especialmente con fluoroquinolonas contribuye y predispone a pacientes humanos a la presentación de otomicosis (Jackman, et al., 2005) (Martin, et al., 2005). (Goodale, et al., 2016) reporta en su estudio que 3 perros y 7 gatos eran tratados con soluciones tópicas a base de fluoroquinolonas y todos fueron diagnosticados con otitis por aspergilosis, además menciona que no hay predisposición por raza o sexo más sin embargo en su estudio todos los perros diagnosticados con la enfermedad eran de razas grandes con pesos superiores a los 23 kg.

Diagnóstico

Se realiza basándose en la información de la historia clínica y se confirma la identificación del microorganismo en cultivo a partir de muestras obtenidas del canal auditivo y su tipificación se hace mediante histopatología (Gavalda & Ruiz, 2003)

Tratamiento

Las aplicaciones de medicamentos sistémicos ofrecen buenos resultados, (Goodale, et al., 2016) reporta que de un 100% de los pacientes tratados con itraconazol tuvieron una mejoría satisfactoria y que solo el 75% de pacientes tratados con Fluconazol tuvieron mejoría. Esto se puede asociar con el hecho que los hongos del genero aspergillus tiene la facilidad de causar resistencia al fluconazol (Sykes, 2014). En casos de tratamientos sin respuesta se recomienda la administración de Pozaconazol y Voriconazol (Kaya & Kiraz, 2007) en infecciones causadas por *A. terreus* el pronóstico es reservado, (Escribano, et al., 2012) reporta que esta especie tiene facilidad para crear resistencia a la anfotericina B, pero que los compuestos Azolicos tienen éxito en los tratamientos. (Goodale, et al., 2016) ofrecen información importante en casos crónicos de infecciones causadas por *A. terreus* en oído medio sin respuesta a medicamentos antimicóticos, recomiendan la ablación del canal auditivo y de ser necesario osteotomía de las bullas timpánicas.

Infección generalizada o sistémica

Por lo general las aspergilosis en canes están implicadas a infecciones de la cavidad nasal o senos paranasales, siendo la forma generalizada o sistémica inusual o rara y se asocia a pacientes con trastornos inmunológicos subyacentes como infecciones bacterianas, diabetes mellitus, tratamientos con corticoides u otras enfermedades (Seyedmousavi, et al., 2015)

Se le atribuye en mayor medida en las aspergilosis sistémica en perros a *A. terreus* y *A. deflectus* (Schultz, et al., 2008) seguido de *A. fumigatus* (Garcia, et al., 2017). No obstante también se ha aislado otras especies como *A. niger*, *A. flavipes*, *A. versicolor*, *A. alabemensis* y *A. felis* (Robinson, et al., 2000) (Zhang, et al., 2012) (Burrough, et al., 2012)

La aspergilosis diseminada afecta múltiples órganos y se desarrolla durante varios meses, casi todos los perros presentados a consulta manifiestan una enfermedad terminal (Garcia, et al., 2017)

Manifestaciones clínicas

En general, los signos clínicos más comunes se relacionan con una alteración orgánica sistémica como pérdida de peso, fiebre, claudicación, dolor en huesos y columna, alteraciones neurológicas y enfermedades oculares (Bruchim, et al., 2006)

Cuando la infección se da a nivel del sistema nervioso central los pacientes manifiestan sintomatología neurológica que se caracteriza por claudicación, dolor vertebral, que progresa a paraparesia, paraplejia y tetraplejia. El inicio súbito de la paraplejia puede resultar por extrusión de un disco intervertebral infectado o subluxación vertebral (Hernandez, et al., 2010). Otros signos clínicos comprenden anorexia, pérdida de peso, atrofia muscular, pirexia, debilidad, letargia, vómitos y linfadenomegalia. Es probable la presentación de uveítis o endoftalmitis clínicamente aparentes meses antes de que se presente la enfermedad generalizada (Greene, 2000) Los sitios frecuentes de diseminación embólica de los microorganismos micóticos son los discos intervertebrales, los glomérulos renales y la úvea (Greene, 2000) (Dallman, et al., 1992) La discoespondilitis puede atribuirse a trombosis y vasoconstricción secundaria al proceso inflamatorio. La mayoría de los perros con aspergilosis diseminada no suelen tener afección nasal (Greene, 2000) En la aspergilosis

diseminada causada por *A. terreus* puede producirse aspergilosis renal con poliuria, polidipsia, incontinencia urinaria y hematuria (Starkey & McLoughlin, 1996)

Los pastores alemanes son predisponentes a la infección generalizada por *aspergillus* (Schultz, et al., 2008) (Hernandez, et al., 2010)

Patogénesis

No se conoce con exactitud la fisiopatogenia algunos autores consideran que puede ser debida a una deficiencia de IgA que generaría un defecto de la inmunidad de la mucosa (Hernandez, et al., 2010)

La vía de entrada más frecuente es la respiratoria, con diseminación hematológica subsiguiente a otros sitios. Entre los más comunes se incluyen discos intervertebrales, bazo, corazón, riñones, huesos largos y ojos (Harkin, 2003) La formación de micro émbolos y la estasis vascular son importantes factores en la patogenia de la aspergilosis diseminada, por el desarrollo de las colonias en áreas con menor flujo sanguíneo (Day, 1998) Se han descrito otras vías de entrada, como el tracto digestivo, el tracto genitourinario y las lesiones quirúrgicas o heridas cutáneas (Garcia, et al., 2017)



Fig. 4. Infección en hígado y vesícula biliar causados por *A. alabemesis*. Lesiones multifocales en parénquima, Pared biliar congestionada y engrosada. Tomado de: (Burrough, et al., 2012)

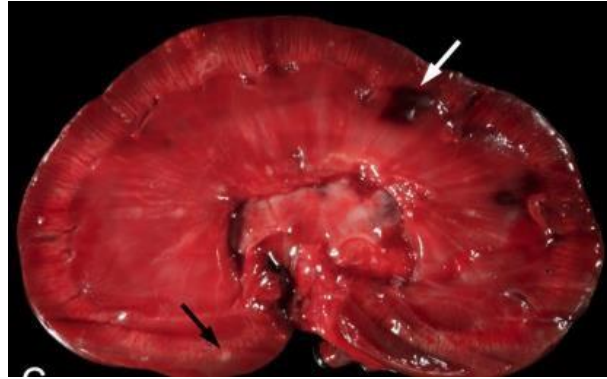


Fig. 5. Sección sagital del riñón izquierdo. Pequeñas áreas blancas se encuentran dispersas por la corteza y la médula. Cresta renal ulcerada, con hemorragia, en infección sistémica por aspergilosis Tomado de: (Zhang, et al., 2012)



Fig. 6. Sección sagital derecha del esternón, se aprecia osteomielitis necrotizante. Tomado de: (Zhang, et al., 2012)



Fig. 7. Sección sagital izquierda de vertebras torácica, Falta el disco intervertebral en T9-T10 que ha sido afectado por *A. versicolor*. Tomado de: (Zhang, et al., 2012)

Esta micosis se caracteriza por la formación de lesiones nodulares, donde el centro está constituido por una zona de necrosis, en la que se pueden distinguir las hifas de los hongos. Las áreas de necrosis están rodeadas por una reacción inflamatoria variable, dependiendo del curso de la infección. Así, en los cursos agudos esta reacción es escasa y está constituida principalmente por neutrófilos y escasos macrófagos, acompañada por la invasión de vasos sanguíneos que da lugar a una vasculitis y trombosis. En la forma crónica, el infiltrado

inflamatorio es abundante y está formado por células gigantes, macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y tejido conectivo fibroso (Perez & Carrasco, 2000) Las alteraciones macroscópicas incluyen osteomielitis focal y múltiples granulomas pálidos en riñones y bazo que también pueden observarse en linfonodos, miocardio páncreas, cerebro y médula espinal (Greene, 2000)



Fig. 8. Corte sagital del ojo derecho, se aprecia inflamación y necrosis a nivel del tracto uveal (flecha) Tomado de: (Hernandez, et al., 2010)

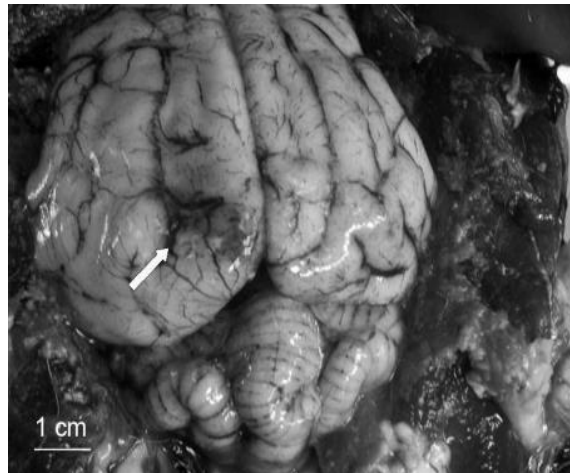


Fig. 9. Sección de cerebro posterior, se observa un área de necrosis licuefactiva (flecha). Tomado de: (Hernandez, et al., 2010)

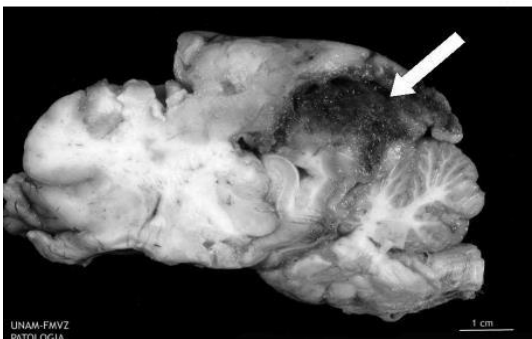


Fig. 10. Corte coronario de cerebro, se aprecia meningitis granulomatosa (flecha) causada por *Aspergillus* spp Tomado de: (Hernandez, et al., 2010)



Fig. 11. Granulomas fúngicos en la superficie del corazón de un perro con aspergilosis generalizada. Tomado de: (García, et al., 2017)

Las especies de *Aspergillus* secretan numerosos metabolitos secundarios de bajo peso molecular conocidos como micotoxinas, sustancias capaces de provocar inmunosupresión en el hospedador y de esta manera favorecer la infectividad del hongo (Bennett & Klich, 2003) *A. terreus* provoca una tasa de mortalidad más elevada que ninguna otra de las 20 especies de *Aspergillus* patógenas; entre las micotoxinas producidas por esta especie se encuentran: gliotoxina, citrinina, patulina y citreoviridina (Garcia, et al., 2017)

Diagnostico

El diagnóstico definitivo de aspergilosis es difícil y generalmente se realiza cuando el proceso está muy avanzado, lo que dificulta el éxito del tratamiento.

El examen citológico de orina, sangre, líquido sinovial, linfonodos, hueso o material de disco intervertebral, cultivo micológico, histopatología y serología. Sin embargo, ninguna de estas pruebas es lo bastante precisa cuando se considera de manera aislada (Hernandez, et al., 2010) el criterio diagnóstico requiere que el perro sea positivo cuando menos a dos y de preferencia a tres pruebas diagnósticas (Greene, 2000)



Fig. 12. Morfología de colonia de *A. alabemensis* en Agar copos de papa. Tomado de: (Burrough, et al., 2012)

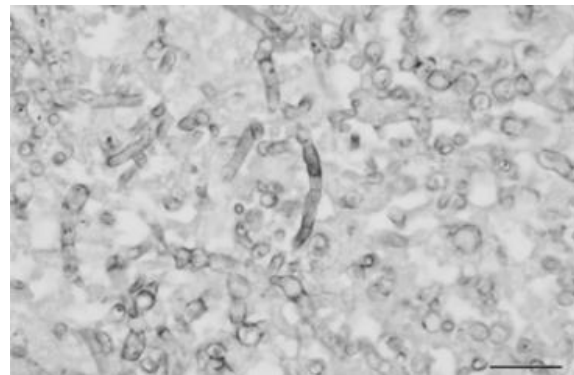


Fig. 13. Microfotografía de páncreas desde el centro de un piogranuloma que revela numerosos elementos fúngicos. Tomado de: (Burrough, et al., 2012)

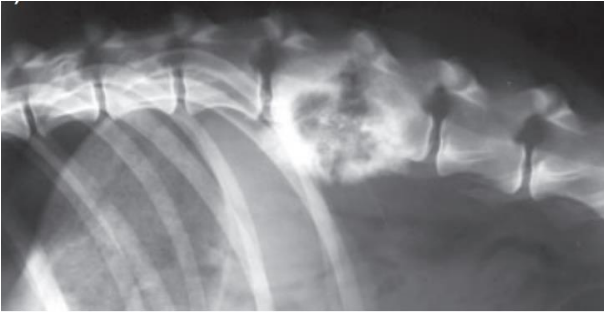


Fig. 14. Radiografía lateral derecha región toracolumbar discoespondilitis en L1-L2. Destrucción y proliferación ósea, Causada por *A. terreus* Tomado de: (Bruchim, et al., 2006)

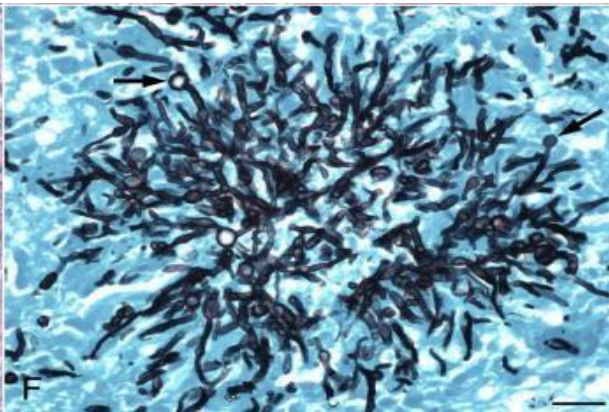


Fig. 16. Hifas fúngicas y conidióforos terminales, de *A. versicolor* Empleando tinción de Grocott con plata y metanina. Tomado de: (Zhang, et al., 2012)

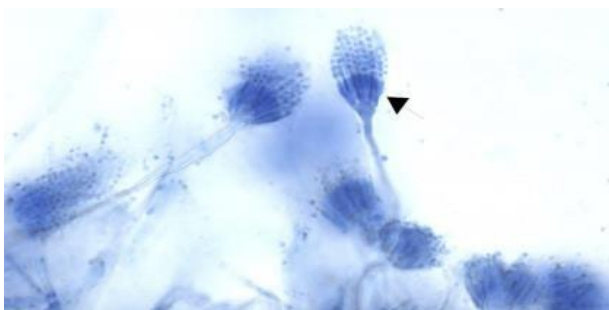


Fig. 17. La tinción con azul de lactofenol revela cabezales conidiales en forma de pincel e irradia con vesículas redondas, filados biseriados. Tomado de: (Zhang, et al., 2012)



Fig. 15. Morfología colonial macroscópica del aislado de *A. versicolor* La superficie del hongo las colonias son de color blanco a marrón claro (izquierda), y el reverso es de amarillo a marrón (derecha). agar de tripticasa de soja con 5% de sangre de oveja, agar de dextrosa de Sabouraud y agar de dextrosa de papa Tomado de: (Zhang, et al., 2012)

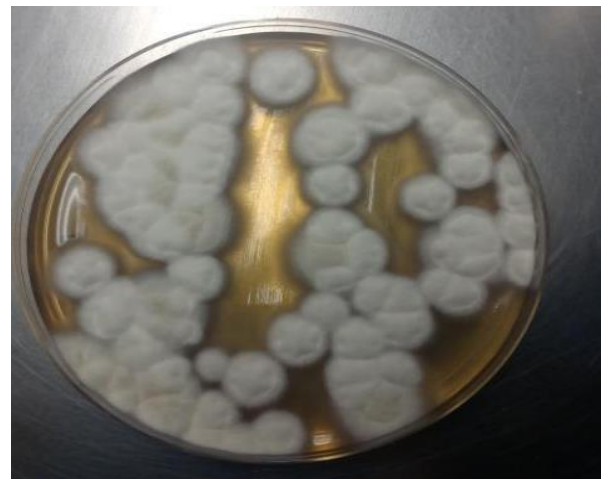


Fig. 18. Crecimiento de *A. terreus* en Sabouraud dextrosa agar a partir de cultivo de líquido cefalorraquídeo. Tomado de: (Garcia, et al., 2017)

Los hallazgos en laboratorio clínico consisten en eosinofilia, monocitosis, hiperproteinemia, aumento de urea, creatinina, fosfatasa alcalina y aminotransferasa. Las radiografías de los huesos largos afectados revelan áreas de lisis y destrucción cortical con alteraciones similares en el esternón y los cuerpos vertebrales acompañados de discoespondilitis (Hernandez, et al., 2010)

Pruebas para el diagnóstico de las aspergilosis

La prueba de ELISA puede proporcionar una rápida confirmación serológica, pero no todos los perros con infección diseminada tienen anticuerpos detectables para *Aspergillus*. Se está utilizando PCR en forma experimental y clínica limitada a fin de mejorar la sensibilidad y especificidad de la detección de *Aspergillus* (Hernandez, et al., 2010)

Tratamiento

El tratamiento incluye terapéutica de apoyo con líquidos y antimicrobianos de amplio espectro, aunada a antimicóticos como itraconazol, Anfotericina B, ketoconazol o fluconazol durante periodos largos; sin embargo, el pronóstico es grave cuando la presentación es sistémica (Greene, 2000)

Importancia epidemiológica de la aspergilosis en caninos

Tipo de aspergilosis	Datos epidemiológicos	Fuente
Nasal	Segunda causa de secreción nasal, después de las neoplasias nasales.	(Rodriguez, et al., 2011)
	Causante del 7 al 34% de afecciones respiratorias	(Saunders, et al., 2002)
	30% de los pacientes afectados tienen menos de tres años y el 70% menos de siete años.	(Saunders, et al., 2002)
Otitis	La otitis en general representa el 20% de las consultas veterinarias.	(Cole, 2004)
	No se encontraron datos porcentuales, solo que un periodo de 25 años de atención hospitalaria veterinaria se atendieron solo 17 casos confirmados de otitis por <i>Aspergillus</i>	(Goodale, et al., 2016)
Sistémica	Estas infecciones micóticas son poco usuales, pero se estima solo un 2,6 % de pacientes atendidos por esta patología	(Burrough, et al., 2012)

Materiales y métodos

Diseño: Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas, dedicadas a la salud pública y animal, microbiología y taxonomía, así como de revisiones bibliográficas y artículos científicos, en la elaboración de este documento se basó en la metodología propuesta por (Gomez, et al., 2014)

Estrategias de búsqueda: Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de la Universidad Cooperativa de Colombia, filtrando las bases de datos a ciencias de la salud, también se emplearon las bases de datos, Science Direct, American Society for Microbiology y BAC Biblioteca agropecuaria Colombiana, mediante ecuaciones de búsqueda con palabras como Aspergilosis, aspergillus, aspergilosis en animales, aspergilosis en perros, infecciones micóticas en perros, afecciones respiratorias en perros, tratamiento para micosis en perros las búsquedas se realizaron en inglés, portugués y español.

Criterios de inclusión y exclusión: En la búsqueda de literatura se incluyó todo tipo de documentos aportados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales que publicaran información relevante a la aspergilosis, El principal criterio de exclusión fueron aquellos textos con poca información para el correcto referenciación, documentos antiguos publicados antes de los años 60 y que no hicieran un aporte significativo en la revisión.

Extracción de datos: De las bases de datos de la universidad se recopiló información importante de AGRIS, BVS (Biblioteca virtual en Salud), Cabi, Fondo editorial CIB, ProQuest Biology, ProQuest Health & Medical Collection. De bases de datos externas como NCBI y Research Gate. Además, se encontró información de revistas como, REDVET,

Revista de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAL, DIALNET, Revista iberoamericana
MICOL, Animal Science Journal, Clinical microbiology, Mycoses, Medical Mycology
Report Cases y Dermatol

Bibliografía

- Abarca, I., 2000. Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial. *Revista Iberoamericana Micología*, Volumen 17, pp. 79-84.
- Bennett, J. & Klich, M., 2003. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(3), pp. 497-516.
- Bruchim, Y., Elad, D. & Klainbart, S., 2006. Disseminated aspergillosis in two dogs in Israel. *Mycoses*, 49(2), pp. 130-133.
- Burrough, E. y otros, 2012. Disseminated aspergillosis in a dog due to *Aspergillus alabamensis*. *Medical Mycology Case Report*, 1(1), pp. 1-4.
- Clinic, M., 2019. *Mayo Clinic*. [En línea]
Available at: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/aspergillosis/symptoms-causes/syc-20369619>
[Último acceso: 28 Noviembre 2019].
- Coiner, K., 2010. Otomycosis due to *Aspergillus* spp. in a dog: case report and literature review. *Vet Dermatol*, Volumen 21, pp. 613-618.
- Cole, L., 2004. Otoroscopia de evaluación del canal auditivo. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, Volumen 34, p. 397-410.
- Dagenais, T. & Keller, N., 2009. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 22 (3), pp. 447-465.
- Dallman, M., Dew, T., Tobias, L. & Doss, R., 1992. Disseminated aspergillosis in a dog with discospondylitis and neurologic deficits. *Journal of the American Veterinary Medical Association (USA)*, 200(4), pp. 511-513.
- Day, M., 1998. Canine disseminated aspergillosis. *Greene CE. Infectious diseases of the dog and the cat. 2nd ed. Saunders, Philadelphia*, pp. 409-412.
- Dick, W., 2006. Canine nasal mycosis-- ligh and theend of a long diagnostic and therapeutic tunnel. *J Small Anim Pract*, 47(6), p. 307.
- Escribano, P. y otros, 2012. Characterization of clinical strains of *Aspergillus terreus* complex: molecular identification and antifungal susceptibility to azoles and amphotericin B.. *Clin Microbiol Infect*, 18(2), pp. 24-26.
- Gams, W. y otros, 1980. *Infrageneric taxa of aspergillus*. New York: s.n.
- García, y otros, 2017. Aspergilosis Generaliza en Perros. *Portal Veterinaria*, pp. 1-5.
- García, P., García, R., Dominguez, I. & Noval, J., 2001. Otomicosis: Aspectos clínicos y microbiológicos. *Rev Diagn Biol*, 50(1), pp. 17-22.
- Gavaldà, J. & Ruiz, I., 2003. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp.. *ELSEVIER*, 21(Num. 10), pp. 571-578.

- Ghibaud, G. & Peano, A., 2010. Chronic monolateral otomycosis in a dog caused by *Aspergillus ochraceus*. *Vet Dermatol*, pp. 522-526.
- Gomez, E., Fernando, D., Aponte, G. & Betancourt, L., 2014. Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de. *Dyna. Universidad Nacional de Colombia*, Abril. pp. 148-163.
- Goodale, E., Outerbridge, C. & White, S., 2016. *Aspergillus* otitis in small animals - a retrospective study of 17 cases. *Veterinary Dermatology*, *Vet Dermatol* 2016; 27(3-e2), pp. 3-8.
- Greene, C., 2000. Enfermedades Infecciosas en perros y gatos. *McGraw-Hill Interamericana*, Volumen 2da edición, pp. 445-451.
- Harkin, K., 2003. Aspergillosis an overview in dogs and cats. *Vet Med*, 98(7), pp. 602-618.
- Hernandez, A. y otros, 2010. Presentación sistémica de *Aspergillus* spp con semiología neurológica en un Pastor Alemán: informe de un caso clínico. *Vet. Mex*, 41(1), pp. 19-23.
- Jackman, A., Ward, M. & April, M., 2005. Topical antibiotic induced otomycosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, pp. 857-860.
- Kaya, A. & Kiraz, N., 2007. In vitro susceptibilities of *Aspergillus* spp. causing otomycosis to amphotericin B, voriconazole and itraconazole. *Mycoses*, 50(6), pp. 447-450.
- Latge, J.-P., 1999. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews*, April, 12(02), pp. 310-350.
- Martin, T., Kerschner, J. & Flanary, V., 2005. Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, Volumen 69, pp. 1503-1508.
- Padilla, C. & Galindo, V., 2014. Aspergilosis en perro: Reporte de caso. *Revista de Medicina Veterinaria*, 26 Julio, Volumen 28, pp. 81-89.
- Perez, J. & Carrasco, L., 2000. Diagnóstico histopatológico de micosis en patología veterinaria. *Rev Iberoam Micol*, Volumen 17, pp. 18-22.
- Raper, K. & Fennel, D., 1965. *The genus Aspergillus*. New York: Willians and Wilkins.
- Robinson, W. y otros, 2000. Systemic mycosis due to *Aspergillus deflexus* in a dog. *Australian Veterinarian Journal*, 78(9), pp. 600-602.
- Rodríguez, R. y otros, 2011. Canine Sinusal Aspergillosis. *Acta Sci Vet*, 39(4), pp. 1-6.
- Rosser, E., 2004. Causes of otitis externa. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, pp. 456-468.
- Samson, R., 1979. A compilation of the *Aspergilli* described since 1965. *Estudies in Mycology*, p. 18.

- Samson, R. & Ji, P., 1985. *Advances in Penicillium and Aspergillus systematics*. New York: Plenum Press.
- Saridomichelakis, M., Farmaki, R., Leontides, L. & Koutinas, A., 2007. Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases. *Vet Dermatol*, 18(5), pp. 341-347.
- Saunders, J. y otros, 2002. Computed tomographic findings in 35 dogs with nasal aspergillosis. *Vet Radiol Ultrasound*, 43(1), pp. 5-9.
- Schultz, R. y otros, 2008. Clinicopathologic and diagnostic imaging characteristics of systemic aspergillosis in 30 dogs.. *J Vet intern Med*, Jul-Aug, 22(4), pp. 851-859.
- Scott DW, M. W. G. C., 2001. External ear diseases. *Small Animal Dermatology*, Volumen 6th edition, pp. 1203-1235.
- Seyedmousavi, S. y otros, 2015. Pharmacodynamics of isavuconazole in an *Aspergillus fumigatus* mouse infection model. *Antimicrob Agents Chemother*, 56(5), pp. 2855-2866.
- Sharman, M., Lenard, Z., Hosgood, G. & Mansfield, C., 2012. Clotrimazole and enilconazole distribution within the frontal sinuses and nasal cavity of nine dogs with sinonasal aspergillosis. *J Small Anim Pract.*, 53(3), pp. 161-167.
- Sinha, B., Mohapatry, L. & K. R., 2009. Studies on otitis externa in dogs. I. Survey of aetiological agents: fungi.. *Mycoses*, 19(2), pp. 63-69.
- Sissener, T. y otros, 2006. Combined clotrimazole irrigation and depot therapy for canine nasal aspergillosis. *J Small Anim Pract.* 2006;47(6):312-5, pp. 312-318.
- Starkey, R. & McLoughlin, M., 1996. Treatment of renal aspergillosis in a dog using nephrostomy tubes. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(5), pp. 336-338.
- Sykes, J., 2014. *Canine and feline infectious diseases - Antifungal Drugs*. Davis, California: Saunders.
- Thomas J. Walsh, E. J. A. D. W. D. R. H. D. P. K. K. A. M. V. A. M. B. H. S. W. J. S. D. A. S. J.-A. v. B. J. R. W. T. F. P., 2008. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). *Clinical Infectious Diseases*, Volumen 46, pp. 327-360.
- Zhang, S. y otros, 2012. *Aspergillus versicolor*, a New Causative Agent of Canine Disseminated Aspergillosis. *Journal of clinical microbiology*, pp. 187-191.

