

veterinary/ focus #28.2

La revista internacional para el veterinario de animales de compañía 2018 - \$10 / 10€

GENÉTICA Y SALUD

Importancia de la diversidad genética -

Casey A. Knox y Katherine M. Lytle - P02

Aplicaciones clínicas de las pruebas genéticas - Jamie L. Freyer y Angela Hughes - P08

El gen *ABCB1* en el perro -

Cynthia Cole - P14

Hepatitis asociada al cobre en el perro -

Hille Fieten - P16

Cómo abordar... La fístula perianal en el perro -

Lindsay W. McKay - P21

El síndrome de Tom y Jerry -

Mark Lowrie y Laurent Garosi - P27

Trastornos hereditarios del eritrocito - Urs Giger - P32

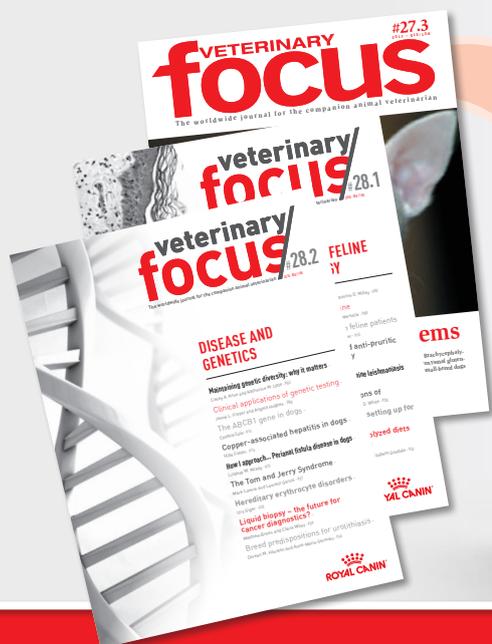
Biopsia líquida - ¿es el futuro del diagnóstico de cáncer? -

Matthew Breen y Claire Wiley - P39

Predisposición racial a la urolitiasis -

Doreen M. Houston y Anne-Marie Germain - P46

TU REVISTA ONLINE



<http://vetfocus.royalcanin.com/>



veterinary/ focus #28.3

La revista internacional para el veterinario de animales de compañía



PRÓXIMAMENTE...

En el siguiente número de la revista *Veterinary Focus*, trataremos sobre diferentes aspectos de la nutrición:

- **Comportamiento alimentario felino**
Jon Bowen, RU
- **Razas caninas y su influencia en los trastornos alimentarios**
Giacomo Biagi, Italia
- **Centro de Lewisburg para la Nutrición y Salud de las Mascotas (PHNC)**
Sally Perea, EE. UU.
- **Papel de la Vitamina D en las enfermedades del perro**
Valerie Parker, EE. UU.
- **Consideraciones dietéticas en el perro con enteropatía crónica**
Adam Rudinsky, EE. UU.
- **Consumo de agua en el gato**
Stefanie Handl, Austria
- **Dietas sin cereales o grain free, ¿buenas o malas?**
Maryanne Murphy, EE. UU.
- **Beneficios de la alimentación húmeda**
Megan Shepherd y Jessica Benson, EE. UU.

ROYAL CANIN

El equipo de *Veterinary Focus* acepta ofrecimientos de ideas para escribir artículos, así como sugerencias de temas y autores, que deben dirigirse al director. *Veterinary Focus* tiene completamente reservado el derecho de reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, copiarse ni transmitirse de ninguna manera ni por ningún medio (ya sea gráfico, electrónico o mecánico), sin el consentimiento por escrito de los editores © Royal Canin SAS 2018. No se han identificado de una manera especial los nombres patentados (marcas registradas). No obstante, de la omisión de esa información no puede deducirse que se trata de nombres no patentados y que, por tanto, puede utilizarlos cualquiera. Los editores no pueden asumir la responsabilidad sobre la información proporcionada acerca de las dosificaciones y los métodos de aplicación. Cada lector debe comprobar en la bibliografía adecuada que los detalles de este tipo son correctos. Puesto que los traductores han hecho todo lo posible por garantizar la precisión de sus traducciones, no puede aceptarse responsabilidad alguna sobre la exactitud de los artículos originales y, por consiguiente, tampoco las reclamaciones resultantes por negligencia profesional a este respecto. Las opiniones expresadas por los autores o los colaboradores no reflejan necesariamente las opiniones de los editores, los directores o los asesores editoriales.

EN LA VARIEDAD ESTÁ EL GUSTO

“Cuando un hombre está cansado de Londres, está cansado de la vida”

Así habló Samuel Johnson, famoso ensayista, moralista y crítico del siglo XVIII. Era un hombre que apreciaba la diversidad y que creía que la ciudad ofrecía posibilidades prácticamente ilimitadas para el entretenimiento novedoso, el diálogo estimulante y los retos motivadores. En esencia, quería transmitir la idea de que la variedad nos gusta a todos y, seguramente, así es. Todos estamos de acuerdo en que en la variedad está el gusto, y todo sería muy aburrido si fuéramos todos iguales.

Y lo mismo ocurre con nuestras mascotas: a unos les gustan las orejas largas del Bassett Hound y a otros les atraen las orejas puntiagudas del Corgi; algunos admiran el manto elegante del Siamés y otros prefieren el pelo largo de un Bosque de Noruega o las distintivas marcas del Mau egipcio. Y como todo veterinario sabe, cuando la reproducción tiene por objetivo seleccionar ciertas características, ya sea la forma de las orejas, el color del manto o la morfología facial, existe el riesgo de introducir al mismo tiempo e inadvertidamente otros rasgos no deseados.

Pero también hay una gran variedad de problemas asociados a la raza y conocerlos puede suponer un gran reto. El Sr. Johnson también dijo que “el conocimiento puede ser de dos tipos: o bien conocemos un tema personalmente o bien sabemos dónde podemos encontrar información sobre él”, y *Veterinary Focus* ofrece al veterinario esta segunda opción de conocimiento sobre algunos de los problemas relacionados con la raza con los que nos podemos encontrar actualmente.



Ewan McNEILL
Editor jefe



• Foco en *Veterinary Focus*

La **mutación en el gen canino ABCB1** da lugar a la excepcional sensibilidad frente a muchos fármacos de uso rutinario en la clínica veterinaria y los signos clínicos de toxicidad pueden aparecer cuando se administran las dosis terapéuticas normales de dichos fármacos a perros con una o dos copias de dicha mutación.



p14

Se ha sugerido que la etiología de la fístula perianal es multifactorial e incluye la disfunción del sistema inmune, la alergia alimentaria y la predisposición genética en el Pastor Alemán.

p21

p32

En el perro y el gato se han descrito varios defectos hereditarios del eritrocito, pero muchas veces estos trastornos solo se tienen en cuenta cuando los tratamientos para causas infecciosas o relacionadas con el sistema inmune fracasan.

veterinary focus #28.2



Origine du papier : VIRTON (Belgique)
Taux de fibres recyclés : 0%
Certification : 100% PEFC
Impact sur l'eau : 0.012 P tot kg/tonne

Comité editorial

- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Director Sénior de Asuntos Científicos, Royal Canin, EE.UU.
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Comunicación científica y Asuntos externos, Royal Canin, Reino Unido
- María Elena Fernández, DVM, Chile
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Responsable de Marketing para los Prescriptores Veterinarios, Royal Canin, Francia
- Brunella Marra, DVM, Comunicación Científica y Directora de Asuntos Científicos, Royal Canin, Italia
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutricionista, Royal Canin, USA
- Claudia Rade, DVM, Director de Asuntos Científicos, Royal Canin, Alemania
- Henna Söderholm, DVM, Especialista Global en Asesoramiento Científico, Royal Canin, Francia
- Anne van den Wildenberg, DVM, Directora de Asuntos Científicos y Regulatorios, Royal Canin, Países Bajos

Supervisión de la traducción

- Elisabeth Landes, DVM (Alemán)
 - Noemí Del Castillo, PhD (Español)
 - Matthias Ma, DVM (Chino)
 - Minoru Fukuyama, DVM (Japonés)
 - Boris Shulyak, PhD (Ruso)
- Traductora**
• María Elena Fernández, DVM

Editor adjunto: Buena Media Plus
Bernardo Gallitelli y Didier Oliveau
90, rue de Paris 92100 Boulogne-Billancourt, Francia
Teléfono: +33 (0) 1 72 44 62 00
Editor jefe: Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Secretaría editorial

- Laurent Cathalan (lcathalan@buena-media.fr)

Materia gráfica

- Pierre Ménard

Impreso en la Unión Europea

ISSN 2430-7963

Depósito legal: Junio 2018

Portada: BlackJack3D

Veterinary Focus se publica en Inglés, Francés, Alemán, Italiano, Español, Japonés, Chino, Ruso, y Polaco.

Puede encontrar los números más recientes en la página web de la revista: <http://vetfocus.royalcanin.com> y www.avis.org.

Los procesos de autorización de los agentes terapéuticos propuestos para uso en especies de pequeños animales varían mucho a nivel mundial. En ausencia de una licencia específica, debe considerarse advertir sobre los posibles efectos secundarios, antes de la administración del medicamento.

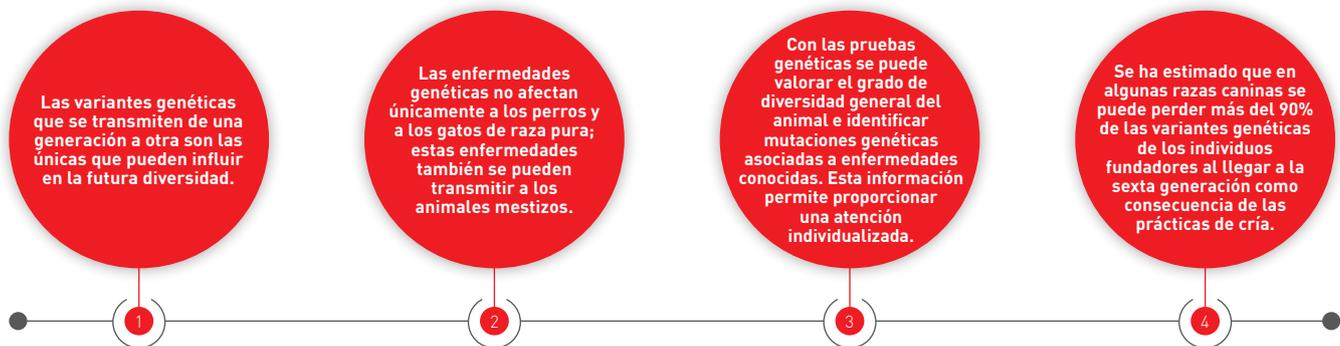
Veterinary Focus tiene completamente reservado el derecho de reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, copiarse ni transmitirse de ninguna manera ni por ningún medio (ya sea gráfico, electrónico o mecánico), sin el consentimiento por escrito de los editores © Royal Canin SAS 2018.

No se han identificado de una manera especial los nombres patentados (marcas registradas). No obstante, de la omisión de esa información no puede deducirse que se trata de nombres no patentados y que, por tanto, puede utilizarse cualquier. Los editores no pueden asumir la responsabilidad sobre la información proporcionada acerca de las dosificaciones y los métodos de aplicación. Cada lector debe comprobar en la bibliografía adecuada que los detalles de este tipo son correctos. Puesto que los traductores han hecho todo lo posible por garantizar la precisión de sus traducciones, no puede aceptarse responsabilidad alguna sobre la exactitud de los artículos originales y, por consiguiente, tampoco las reclamaciones resultantes por negligencia profesional a este respecto. Las opiniones expresadas por los autores o los colaboradores no reflejan necesariamente las opiniones de los editores, los directores o los asesores editoriales.

IMPORTANCIA DE LA DIVERSIDAD GENÉTICA

Puede parecer drástico afirmar que muchas razas caninas y felinas, incluyendo algunas muy conocidas, se encuentran en peligro, o en grave peligro, de extinción. Casey Knox y Katie Lytle realizan una profunda reflexión sobre la diversidad genética – o la falta de la misma – en la población de nuestras mascotas y por qué es tan importante.

PUNTOS CLAVE



¿Qué es la diversidad genética?

La extraordinaria variedad entre las 400 razas caninas, que aproximadamente existen en todo el mundo, es producto y testimonio de la íntima relación entre el perro y el ser humano durante los últimos 14.000 años, así como de la cría selectiva que se ha desarrollado durante ese tiempo. Si tenemos en cuenta que en ninguna otra especie de mamíferos hay una diferencia de tamaño tan grande como la que existe entre un Chihuahua de 0,9 kg y un Gran Danés de 90 kg (100 veces mayor), podemos hacernos una idea del grado de influencia del ser humano en el desarrollo del perro doméstico. Hasta la fecha, se han encontrado 19 millones de variaciones genéticas únicas en el genoma canino (1). Por otro lado, en el gato doméstico, existe una menor variabilidad y una historia de cría, por parte del ser humano, más breve; de forma que se reconocen aproximadamente 70 razas felinas y la mayoría se han desarrollado en los últimos 80 años. Sin embargo, en comparación con la diversidad genética que existe en la especie canina y en la felina, son relativamente pocas las variantes del gen (alelos) responsable de la variedad de rasgos físicos que el ser humano ha difundido escrupulosamente mediante la cría.

Sabemos que en muchos aspectos “la variedad es la sal de la vida” y la investigación ha demostrado que la diversidad genética en una especie también los es. Cuando se trata de la diversidad genética de una población, se considera la variedad de genes presentes dentro de la población en su totalidad. Es decir, se incluye a los alelos que influyen tanto en la apariencia física como en los procesos biológicos (Figura 1). En cambio, la diversidad genética de un individuo

es la diversidad interna, el vigor híbrido o la heterosis. La diversidad puede influir directamente y, en gran medida, en la salud y en la supervivencia a largo plazo de una población. Los conservacionistas de los zoológicos son conscientes de los riesgos asociados a la falta de diversidad y han creado grupos de asesoramiento y planes de supervivencia para muchos de los animales a su cargo, con el objetivo de trabajar juntos y cooperar para maximizar la diversidad genética, gestionar adecuadamente la distribución demográfica y la sostenibilidad a largo plazo de las especies o subespecies (2). Si adoptamos este enfoque para los animales de compañía podremos comprender que las razas caninas y felinas se encuentran en una situación bastante similar, ya que representan poblaciones aisladas con un número limitado de individuos, principalmente criados y cruzados en cautividad.

La diversidad genética es el recurso “el maletín de herramientas” del que dispone la población ante una adversidad, ya sea una mutación deletérea del ADN, la exposición a un nuevo virus o los desafíos del entorno. El beneficio más evidente de una mayor mezcla de genes es la menor probabilidad de que las mutaciones recesivas deletéreas puedan emparejarse en cada generación y, por tanto, que se manifieste una enfermedad. Gracias al proyecto 1.000 Genomas sabemos que todo ser humano presenta mutaciones deletéreas, lo que se conoce como “carga genética”. Los investigadores han encontrado que el ser humano presenta, como término medio, unas 50-100 mutaciones que causan enfermedades y unas 250-300 mutaciones responsables de la pérdida de determinadas funciones (3). Por tanto, es razonable asumir que los perros y los gatos, en términos generales, pueden ser portadores de mutaciones deletéreas, y así lo

Casey A. Knox,

DVM, Wisdom Health™, Vancouver, WA, EE. UU.

Casey Knox es veterinaria de Pequeños Animales y se ha dedicado en especial a la genética. Trabaja como Analista de Soporte Técnico en Wisdom Health™ (anterior Mars Veterinary), que es una empresa de genética veterinaria especializada desde el 2007 en la investigación genética y en el desarrollo de pruebas genéticas para criadores, veterinarios y propietarios de perros.



Katherine M. Lytle,

DVM, MPH, MS, Wisdom Health™, Vancouver, WA, EE. UU.

Katie Lytle es una apasionada de la ciencia, de los animales de compañía y de las personas. Es licenciada en Veterinaria por la Universidad de Florida y ha trabajado en la clínica privada, tanto de Pequeños como de Grandes Animales. Actualmente es Jefe de Proyecto de Investigaciones Genéticas en Wisdom Health™ y está trabajando para que los propietarios, los criadores y los veterinarios tengan a su alcance una serie de pruebas para detectar enfermedades genéticas.

demuestran investigaciones recientes. En un estudio realizado con cerca de 7.000 perros de 230 razas diferentes, se analizaron 93 variantes asociadas a posibles riesgos de enfermedad. Los investigadores encontraron que el 17,8% (n = 1.208) de los perros portaba al menos una de las variantes estudiadas, mientras que el 2,5% (n = 170) estaba genéticamente afectado por la enfermedad estudiada [4]. Estos resultados cuestionan la idea de que las variantes asociadas a enfermedades genéticas en la población canina sean raras. Sin embargo, la carga genética de mutaciones asociadas a enfermedades no se limita a los perros de pura raza. En otro estudio con unos 35.000 perros mestizos, se evaluaron 13 mutaciones asociadas a enfermedades y se detectaron 2 de las mutaciones en un porcentaje de perros lo suficientemente alto como para afirmar que “la creencia de que los perros mestizos no padecen trastornos genéticos por mutaciones en un único gen [...] es falsa” [5].

Por otro lado, en el gato no se ha realizado una evaluación de tal magnitud sobre la salud genética de las razas. No obstante, en una encuesta exhaustiva sobre la salud de 8.000 gatos, se encontraron evidencias de que la especificidad de la raza, entre otros factores, influye en la presentación de ciertas enfermedades [6]. Además, en Japón y en Suecia el análisis de las reclamaciones de seguros de los gatos evidenció que determinados diagnósticos eran más frecuentes en ciertas razas [7,8]. En Japón, por ejemplo, el diagnóstico de enfermedad cardiovascular era más frecuente en los gatos de raza Scottish Fold, American Shorthair, Persa, Maine Coon, Bosque de Noruega, Ragdoll y Bengalí que en los gatos comunes [7]. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la depresión endogámica sobre el vigor híbrido, muchos expertos piensan

que está involucrado el emparejamiento de mutaciones de pérdida de función y de enfermedad. Esperamos que cuando comprendamos mejor la base genética de las enfermedades que afectan a ciertas razas caninas y felinas, tenga lugar un cambio revolucionario en la comprensión actual del impacto de las enfermedades genéticas en la población de nuestros pacientes: las enfermedades genéticas no son raras en nuestros animales de compañía.

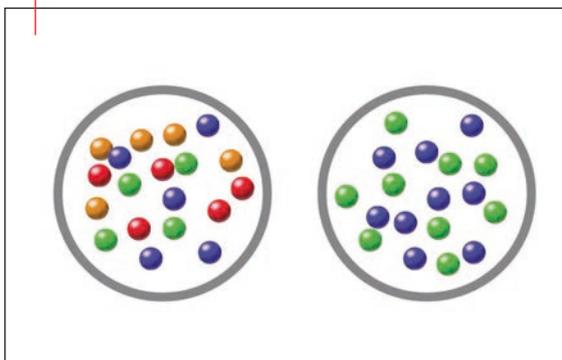


¿Qué frecuente es la diversidad genética?

En el campo de la biología de la conservación, se considera que una especie está en “peligro de extinción” cuando existen menos de 500 ejemplares reproductores fértiles puesto que, llegados a ese punto, los esfuerzos para evitar la endogamia son muy complicados o imposibles y la especie no será capaz de sobrevivir indefinidamente. Una especie se define en “grave peligro de extinción” cuando su población es inferior a 50 ejemplares reproductores fértiles genéticamente únicos, también denominados “tamaño efectivo de una población” (ne) [9]. Cuando una población tiene dicho tamaño, la teoría genética indica que la depresión endogámica probablemente impacte en la salud de la población en el futuro inmediato o medio. Teniendo en cuenta el tamaño general de la población de perros y gatos, puede resultar sorprendente que los perros y gatos de raza se clasifiquen como en peligro, o grave peligro, de extinción.

En un estudio se estimó el tamaño efectivo de la población de varias razas caninas, utilizando para ello la genealogía, de 8 o más generaciones proporcionada por el Club de Criadores del Reino Unido (*The Kennel Club*). Se encontró que 8 de las 10 razas estudiadas [Akita Inu, Bóxer, Bulldog Inglés, Chow Chow, Rough Collie, Golden Retriever, Pastor Alemán y Springer Spaniel Inglés] tenían un tamaño efectivo de población, comprendido entre 33 y 76 perros [10]. En un estudio más reciente en EE. UU. se utilizó “toda la genealogía”, incluyendo hasta el primer antepasado documentado, y se encontró que en 9 de las 11 razas estudiadas el tamaño efectivo de la población era inferior a 100 animales, lo cual se reflejó en el grado de diversidad, tanto calculado con fórmulas genealógicas como medido con pruebas genéticas. Resulta preocupante que en EE. UU la población de Golden Retrievers se origina de un tamaño efectivo de 6,5 perros [11]. Durante las primeras décadas de

Figura 1. Representaciones hipotéticas de dos alelos, o variantes genéticas, presentes en una población. La población de la izquierda presenta más variantes y, por tanto, mayor diversidad.



© Heidi Anderson, PhD

desarrollo de una raza suele producirse un efecto “cuello de botella” genético; en 7 de las razas estudiadas se estimó que ya en la sexta generación se había producido una pérdida de más del 90% de las variantes genéticas de los fundadores, lo que pone de manifiesto los graves efectos de las prácticas de cría que se llevan a cabo con frecuencia. En el Golden Retriever este cuello de botella fue particularmente acusado al utilizar un 10% de sementales y dar lugar cada uno a más de 100 descendientes registrados, seguido del Labrador Retriever con una cifra del 5% (10). Estos estudios sugieren que cuando se realiza una evaluación con los parámetros de la biología de la conservación, efectivamente, muchas de las razas más populares se encuentran en peligro de extinción.

En el gato se realizó una evaluación global de la diversidad genética de poblaciones representativas y se encontró que los gatos de pura raza presentaban menor diversidad genética que los gatos cruzados al azar. Los gatos de raza presentaban, como promedio, un 10% menos de heterocigosis que las poblaciones aleatorias. Además, se observó que algunas razas – principalmente el Burmés y el Singapur – tenían mayor riesgo de sufrir los efectos de una baja diversidad (12). Resulta interesante que en un estudio se encontró que el grado de diversidad genética o de endogamia en una raza felina no se podía predecir teniendo en cuenta únicamente la popularidad o la longevidad de la raza (13). Al igual que en el caso del perro, la evidencia sugiere que las decisiones de los propios criadores pueden suponer la influencia más significativa en la salud y diversidad genética de una raza en particular.

●●● ●○●○ **¿Cómo se obtiene una baja diversidad?**

Las variantes genéticas que se transmiten de generación en generación son las únicas que pueden afectar a la futura diversidad. El factor que ejerce una mayor influencia en la diversidad del perro o del gato de pura raza es el comportamiento del criador. La diversidad genética se pierde fácilmente en una población cerrada y se necesita mucho tiempo para recuperarla de forma natural, siempre que la población pueda sobrevivir el tiempo suficiente como para permitirlo. Con independencia de la causa, después de un cuello de botella genético (**Figura 2**) se produce una disminución de la diversidad genética que puede impedir



“La diversidad genética se pierde fácilmente en una población cerrada y se necesita mucho tiempo para recuperarla de forma natural, siempre que pueda sobrevivir el tiempo suficiente para permitirlo.”

Casey A. Knox

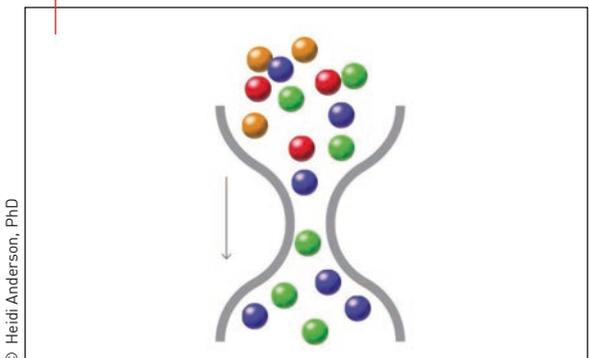
que la población supere un nuevo obstáculo, como podría ser una enfermedad infecciosa emergente. Dada la naturaleza de la mayoría de las especies de los animales de compañía, es poco probable que un único desafío elimine completamente a la especie canina o felina, pero las prácticas de cría poco saludables que se realicen durante muchas generaciones representan la mayor amenaza para la extinción de la raza.

Los mecanismos que disminuyen la diversidad genética de una población incluyen:

- El “síndrome del semental popular” (o del “matador”).
- La endogamia.
- La utilización excesiva de machos vs. hembras.
- La consolidación de poblaciones reproductoras mediante la eliminación de barreras geográficas, climáticas o políticas.
- Las enfermedades infecciosas.
- El estilo de vida diferente al del origen de determinadas razas (p. ej., perros de trineo, perros para la caza de frailecillos, perros como señuelo de patos).
- Los acontecimientos sociales significativos para el hombre (p.ej., la guerra).

Aunque el perro inicialmente se crió para desempeñar una tarea en particular (razas de trabajo), la apariencia física es un objetivo común de los criadores modernos. Los criadores modernos de las razas felinas se han centrado casi exclusivamente en las características físicas. El ser humano se ha esforzado en dirigir la reproducción de perros y gatos para obtener resultados repetibles, ya sea un “modelo” físico o un comportamiento. A pesar de que nuestros ancestros no comprendiesen la genética, el concepto de heredabilidad se ha reconocido desde hace mucho tiempo. Cuando los criadores realizan muchos cruces con un macho en particular, que se reproduce “conforme a la raza”, sin variaciones (lo que sugiere una elevada heredabilidad de los rasgos de sus líneas), aumenta la probabilidad de conseguir el rasgo buscado en el menor tiempo y con la menor inversión posibles. Para “establecer un prototipo” o conseguir una mayor solidez en la descendencia, aprovechando la heredabilidad, también es frecuente la práctica de cruzar animales estrechamente emparentados. Antes de que, a finales del siglo XIX, se crearan los grandes registros genealógicos cerrados de las razas y de que se introdujeran las pruebas de paternidad y la inseminación artificial, los efectos de la endogamia se atenuaban mediante el cruce intencionado

Figura 2. El cuello de botella genético, independientemente de la causa, reduce la diversidad de la población.



© Heidi Anderson, PhD

o la introducción accidental de ejemplares de otras razas o líneas, así como limitando la utilización excesiva de los machos. Las razas se definían en función del fenotipo, de la apariencia física o del comportamiento, y no tanto de la genealogía. Actualmente, los principales registros caninos como el de la asociación *American Kennel Club*, están cerrados, lo que significa que no se puede registrar ninguna línea de sangre nueva; el perro debe estar emparentado con perros ya registrados. Por otro lado, los dos registros de gatos más importantes de EE. UU. incluyen cláusulas para permitir los cruces en ciertos casos. Por este motivo no es sorprendente que los criadores de gatos tiendan a realizar más cruces que los criadores de perros.

Hoy en día, los criadores generalmente siguen unas directrices similares a las que se establecieron por primera vez hace muchos años. No obstante, los criadores también están influenciados por las redes de contactos en las que participan. Esta homogeneidad en el patrón de comportamiento reproductivo está potenciada por Internet, puesto que facilita la comunicación y evita el aislamiento geográfico de los ejemplares, lo cual impacta en un gran porcentaje de la población reproductora con la potencial pérdida de alelos [14]. Si tenemos en cuenta que los criadores están motivados por obtener la mejor raza con los mejores ejemplares, es natural que en ciertas líneas se haya exagerado demasiado, y a veces esto sucede con los criadores de todo un país. Cuando se utiliza un macho o una hembra "popular" como reproductores o se insiste demasiado en una línea en particular se excluyen otros posibles cruces. Los genes de estos ejemplares pueden resultar beneficiosos, aunque no es algo frecuente, y probablemente, si el semental popular o matador es extremo, desaparezcan completamente del *pool* genético. Si los machos se cruzan con más frecuencia que las hembras, tal y como ocurre en muchas especies de animales domésticos, también se reduce el tamaño de la población. Todas estas prácticas sirven para conseguir una mayor solidez en las camadas y en toda la población de una raza, con respecto a la característica física o comportamental buscada, pero a la vez, también disminuye la diversidad genética. A su vez, esto aumenta la probabilidad de que la siguiente generación sufra las consecuencias negativas de la disminución de la diversidad genética. Aunque los criadores de perros y gatos suelen realizar análisis del pedigrí y las inseminaciones artificiales son una práctica rutinaria en el perro, solo se pide asesoramiento o asistencia veterinaria en el caso de la inseminación artificial. Para la mayoría de las decisiones con respecto a la reproducción los criadores no cuentan con el veterinario, aunque las consecuencias puedan afectar directamente a la población de pacientes.

●●●○ ¿Cómo se manifiesta la baja diversidad?

Los signos de baja diversidad genética son sorprendentemente similares en todas las especies de plantas y animales. En un estudio reciente, con más de un millón de personas de más de 100 orígenes culturales diferentes, se encontró que el 10% de la población mundial descende de primos segundos o de parientes más cercanos. Al comparar los individuos endogámicos o de baja diversidad con sus homólogos se encontraron evidencias de infertilidad. En los individuos con endogamia moderada, la probabilidad de no tener hijos era 1,6 veces mayor que en los exogámicos; y en los hijos por incesto (parientes de primer grado) esta probabilidad era 4 veces mayor. Los investigadores también observaron que la menor altura y el menor rendimiento

Recuadro 1. Los signos de baja diversidad genética en el perro incluyen:

Disminución de la esperanza de vida
Disminución del número de individuos de la camada
Disminución del tamaño
Disminución de la fertilidad (capacidad para concebir)
Aumento de la mortalidad de los cachorros antes y después del destete
Aumento del riesgo de enfermedades genéticas
Aumento de la predisposición a enfermedades autoinmunes y/o infecciosas

escolar estaban asociados a la endogamia [15]. En estudios realizados en el perro se han indicado efectos negativos similares que, en general, son proporcionales al grado de endogamia (**Recuadro 1**). Cuando la diversidad genética es menor existe un mayor riesgo de enfermedades genéticas, tanto de herencia mendeliana simple como compleja [16,17]. La disminución de la diversidad también está asociada a un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes [18]. También cabe señalar que los animales mestizos o cruzados al azar no están libres de enfermedades genéticas por el simple hecho de no tener pedigrí; en muchos casos, su genética procede de ejemplares de raza pura, por lo que también pueden verse afectados [5]. Los signos de infertilidad, como un menor número de individuos en la camada y el aumento de la mortalidad del cachorro, se han asociado a la disminución de la diversidad [19-21]. En el Boyero de Berna los investigadores encontraron que la esperanza de vida se reducía 21 días por cada 1% de aumento en el coeficiente de endogamia (COE) [22]. Aunque se ha estudiado poco el impacto de la diversidad genética en el comportamiento y el rendimiento, los datos preliminares sugieren que la capacidad para cazar también es menor [23]. También se han asociado signos de infertilidad, como un menor número de individuos en la camada y el aumento de la mortalidad de los cachorros, con la menor diversidad [19-21].

En el gato de raza no hay suficientes estudios que evalúen el impacto de la baja diversidad genética, pero se espera que sea un impacto similar al del perro y al del ser humano.

●●●○ ¿Cómo se mide la diversidad?

Para evaluar la diversidad genética de un individuo el método que se suele utilizar es el cálculo del coeficiente de endogamia (COE) [24]. Mediante el COE se determina la probabilidad de que en un individuo se encuentren al azar dos alelos idénticos de un determinado locus que procedan de un ancestro en común, lo que significa que las dos variantes génicas proceden de ambos progenitores (macho y hembra).

Cuanto más relaciones familiares existan entre los individuos del árbol genealógico mayor será el COE resultante. Por ejemplo, si se realiza un cruce entre hermanos completos (de padre y madre) o entre un progenitor y su hijo, la descendencia resultante tendrá un COE de 0,25 o del 25%, mientras que si el cruce se realiza entre medios hermanos, el COE será de 0,125, y si el cruce es entre primos carnales el COE será de 0,0625. No obstante, para analizar el resultado se deben asumir las siguientes suposiciones: los ancestros más lejanos son



“La disminución de la diversidad genética debida al efecto de “cuello de botella” genético puede impedir que una población supere un nuevo obstáculo, como podría ser una nueva enfermedad infecciosa.”

Katherine M. Lytle

individuos sin ningún tipo de parentesco, todos los descendientes de los padres son idénticos y cualquier individuo que falte en el árbol genealógico no tiene parentesco con otro individuo. Por tanto, el COE depende en gran medida de lo completa y precisa que sea la genealogía, y se basa únicamente en aproximaciones. Pero lo cierto es que, a medida que aumente el COE así lo hará la tasa de homocigosis y el riesgo de enfermedades genéticas. Los estudios preliminares sugieren que, como herramienta para la reproducción, las medidas genéticas directas son más sensibles y útiles que el COE (25). Dado que el cálculo del COE con un programa informático estándar es una tarea lenta o imposible para más de 10 generaciones, y muchas razas no disponen de un pedigrí o genealogía que incluya hasta los ancestros fundadores, el COE no se suele utilizar para calcular más de 5-8 generaciones. Además, cuando se calcula el COE no se puede contabilizar el impacto de

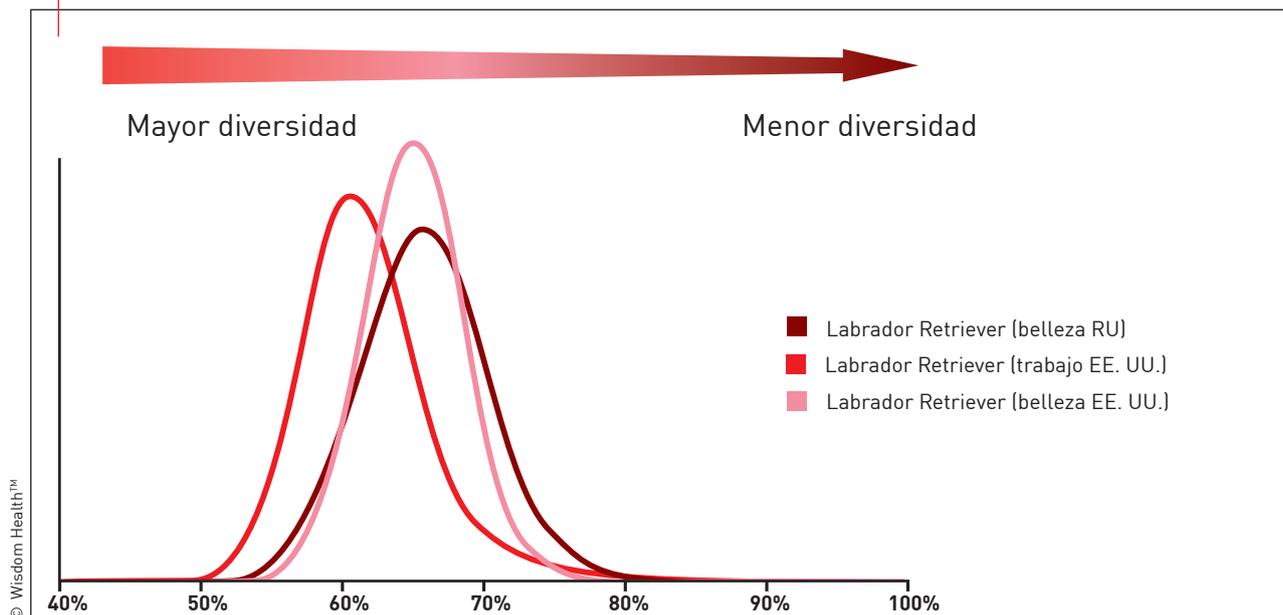
las imprecisiones del pedigrí; en un estudio se estimó que el porcentaje de error en el perro podría ser del 1-9% (26), lo que influiría sustancialmente en el COE. Por tanto, las pruebas genéticas que directamente miden la diversidad genética de un individuo permiten realizar una evaluación más sólida, ya que no es necesario realizar las suposiciones asociadas al cálculo del COE y, por consiguiente, reflejan el estado genético del individuo **(Figura 3)**. Al utilizar la secuenciación del genoma completo (WGS) o pruebas de diversidad basadas en chips de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), se encontró que, incluso con la genealogía completa, los cálculos subestimaban significativamente el COE en comparación con las mediciones directas, probablemente debido a las limitaciones anteriormente mencionadas. El COE de la mayoría de las razas estudiadas se encontraba en el rango medio correspondiente al de la relación medios hermanos a hermanos completos (COE = 0,125-0,25) (11).



¿Qué es lo que necesita saber el veterinario clínico?

La medicina veterinaria, al igual que la medicina humana, está entrando en la era de la atención individualizada, y los motivos son buenos. En medicina humana es habitual que en la anamnesis de los nuevos pacientes se incluyan preguntas relacionadas con la historia clínica, tanto de la familia como del propio individuo. En medicina veterinaria es raro tener acceso a esta información, ya que muchas veces la persona que se presenta en la clínica desconoce la historia familiar, e incluso a veces, los datos clínicos básicos del paciente. En el ser humano es relativamente poco frecuente que la baja diversidad llegue al grado de impactar en la salud; además, la mayoría de los países cuentan con legislación para evitarlo. Sin embargo, en el perro mestizo y de pura raza, así como en el gato de raza, es frecuente encontrar un alto porcentaje de

Figura 3. La curva de diversidad genética de las líneas de trabajo del Labrador Retriever en EE. UU. se encuentra a la izquierda de las líneas de belleza del Labrador Retriever en Reino Unido y EE. UU., lo cual indica una mayor diversidad media en las líneas de trabajo que en las líneas de belleza.





© Shutterstock

Figura 4. La raza Singapur es una de las razas felinas de reducida base genética.

endogamia o una baja diversidad genética [12], por lo que las enfermedades genéticas caninas [4] y felinas [6] son frecuentes. Además, muchos de estos perros y gatos tienen ancestros mestizos o de raza desconocida, en la mayoría de los casos con nombres de razas poco precisos o incorrectos. Esto puede llevar a pensar en riesgos específicos de raza que no existen en realidad, mientras que las predisposiciones que deben considerarse se pueden pasar por alto [27]. Cuando se asesora a criadores de perros y gatos, se debe informar sobre la “preselección” genética de los reproductores más adecuada para la salud y la diversidad, no solo de esos individuos, sino de una población de mayor tamaño. Para la futura salud genética de una raza es esencial motivar a los criadores para que en su estrategia de cría tengan en cuenta estos aspectos de la genética poblacional (**Figura 4**).

En medicina humana, antes de prescribir determinados fármacos, como los antidepresivos, se suelen utilizar paneles farmacogenéticos. Los veterinarios deben saber que actualmente existen pruebas similares para sus pacientes que son útiles antes de instaurar tratamientos, especialmente la prueba *ABCB1* (anteriormente denominada *MDR1*), que se realiza previamente a una anestesia, a un tratamiento de quimioterapia y a tratamientos dermatológicos [28] (ver **página 14**). Actualmente en perros, y cada vez en más gatos, se pueden realizar pruebas genéticas para identificar enfermedades conocidas, las razas de los ancestros y la diversidad genética [29-31].



CONCLUSIÓN

En el futuro, los veterinarios deben asumir que las enfermedades genéticas son bastante frecuentes en el gato y el perro de pura raza (así como en el mestizo). La información sobre la raza, la salud genética y la diversidad genética es muy valiosa para asesorar objetivamente a los propietarios y para el tratamiento de los pacientes en la clínica diaria. Las pruebas genómicas han demostrado ser herramientas muy útiles para el análisis de la diversidad genética y de mutaciones asociadas a enfermedades, y estas pruebas se deben aprovechar para obtener información relevante acerca de nuestros pacientes; así podremos ofrecer una mejor atención a las mascotas además de contribuir en el mantenimiento y mejora de la diversidad y salud genética de las futuras generaciones.



BIBLIOGRAFÍA

- Beijing Institute of Genomics Web site. DoGSD: The Dog Genome Database. Available at: <http://dogsd.big.ac.cn/>
- Species Survival Plan Programs. The Association of Zoos and Aquariums website. Available at: www.aza.org/species-survival-plan-programs
- The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68-74.
- Donner J, Kaukonen M, Anderson H, et al. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016;11(8):e0161005.
- Zierath S, Hughes AM, Fretwell N, et al. Frequency of five disease-causing genetic mutations in a large mixed-breed dog population (2011-2012). *PLoS One* 2017;12(11):e0188543.
- Vapalahti K, Virtala AM, Joensuu TA, et al. Health and behavioral survey of over 8000 Finnish cats. *Front Vet Sci* 2016;3:70.
- Inoue M, Hasegawa A, Sugiura K. Morbidity pattern by age, sex and breed in insured cats in Japan (2008-2013). *J Feline Med Surg* 2016;18(12):1013-1022.
- Egenvall A, Bonnett BN, Häggström J, et al. Morbidity of insured Swedish cats during 1999-2006 by age, breed, sex, and diagnosis. *J Feline Med Surg* 2010;12(12):948-959.
- Franklin, IR. Evolutionary change in small populations. In: Soulé, ME, Wilcox BA (eds.) *Conservation Biology: an Evolutionary-Ecological Perspective*. Sunderland: Sinauer Associates, 1980;135-150.
- Calboli FCF, Sampson J, Fretwell N, et al. Population structure and inbreeding from pedigree analysis of purebred dogs. *Genetics* 2008;179(11):593-601.
- Dreger DL, Rimbault M, Davis BW, et al. Whole-genome sequence, SNP chips and pedigree structure: building demographic profiles in domestic dog breeds to optimize genetic-trait mapping. *Dis Mod & Mech* 2016;9(12):1445-1460.
- Lipinski MJ, Froenicke L, Baysac KC, et al. The ascent of cat breeds: genetic evaluations of breeds and worldwide random-bred populations. *Genomics* 2008;91(1):12-21.
- Kurushima JD, Lipinski MJ, Gandolfi B, et al. Variation of cats under domestication: genetic assignment of domestic cats to breeds and worldwide random bred populations. *Anim Genet* 2013;44(3):311-324.
- Wade CM. Inbreeding and genetic diversity in dogs: results from DNA analysis. *Vet J* 2011;189(2):183-188 (abstract).
- Clark DW, Joshi PK, Esko T, et al. Sex-specific inbreeding depression in humans. In *Proceedings. American Society of Human Genetics*, 2017;Pgm-Nr279 (abstract).
- Janutta V, Hamann H, Distl O. Genetic and phenotypic trends in canine hip dysplasia in the German population of German Shepherd dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2008;121(3-4):102-109 (abstract).
- Engelhardt A, Stock KF, Hamann H, et al. A retrospective study on the prevalence of primary cataracts in two pedigrees from the German population of English Cocker Spaniels. *Vet Ophthalmol* 2008;11(4):215-221.
- Safra N, Pedersen NC, Wolf Z, et al. Expanded dog leukocyte antigen (DLA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping reveals spurious class II associations. *Vet J* 2011;189:220-226.
- Gresky C, Hamann H, Distl O. Influence of inbreeding on litter size and the proportion of stillborn puppies in dachshunds. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2005;118(3-4):134-139 (abstract).
- van der Beek S, Nielen AL, Schukken YH, et al. Evaluation of genetic, common-litter, and within-litter effects on preweaning mortality in a birth cohort of puppies. *Am J Vet Res* 1999;60(9):1106-1110 (abstract).
- Leroy G, Phocas F, Hedan B, et al. Inbreeding impact on litter size and survival in selected canine breeds. *Vet J* 2015;203:74-78.
- Long P, Klei B. Inbreeding and longevity in Bernese Mountain Dogs website. Available at: www.slideserve.com/harvey/inbreeding-and-longevity-in-bernese-mountain-dogs
- Voges S, Distl O. Inbreeding trends and pedigree analysis of Bavarian Mountain hounds, Hanoverian hounds and Tyrolean hounds. *J Anim Breed Genet* 2009;126(5):357-365.
- Wright S. Coefficients of inbreeding and relationship. *Am Nat* 1922;56(645):330-338.
- Leroy, G. Genetic diversity, inbreeding and breeding practices in dogs: Results from pedigree analyses. *Vet J* 2011;189(2):177-182.
- Leroy G, Danchin-Burge C, Palthiere I, et al. An ABC estimate of pedigree error rate: application in dog, sheep and cattle breeds. *Anim Genet* 2012;43(3):309-314.
- Voith VL, Trevejo R, Dowling-Guyer S, et al. Comparison of visual and DNA breed identification of dogs and inter-observer reliability. *Am J Soc Res* 2013;3(2):17-29.
- Mealey, K. *MDR1* gene mutations and drug therapy. *Clinician's Brief* 2016;5:14-20.
- Wisdom Health™ www.wisdompanel.com.
- Genoscooper Laboratories Oy. www.MyDogDNA.com
- University of California-Davis Veterinary Genetics Laboratory. www.vgl.ucdavis.edu

APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

En los últimos años la comprensión de la genética ha avanzado a un ritmo muy rápido y, como consecuencia de ello, la disponibilidad de las pruebas genéticas está aumentando notablemente. Los veterinarios están comenzando a apreciar los beneficios de los avances en la genética, tal y como describen la situación actual la Dra. Freyer y la Dra. Hughes.

PUNTOS CLAVE



● ○ ○ ○ Introducción

La genética ha ido mucho más lejos de lo que recuerda la mayoría de la gente sobre los pinzones de las Galápagos de Darwin y los guisantes rugosos de Mendel. De hecho, en estos últimos años la genética ha experimentado un crecimiento exponencial. Se ha conseguido secuenciar el genoma de la mayoría de las especies animales más importantes; como el ser humano, el perro, el gato, el caballo, el cerdo, la vaca y el ratón. Con las nuevas herramientas disponibles, los científicos han aprendido muchísimo sobre el origen de los rasgos, sobre las enfermedades genéticas y cómo se heredan.

Este conocimiento está cambiando la forma con la que, como veterinarios, tratamos a nuestros pacientes. Así, por ejemplo, hace solo unas décadas, se detectaron los graves efectos secundarios de la ivermectina en algunos Collies (1) (ver [página 14](#)). Ahora sabemos que la causa molecular es una pequeña delección en el gen de la multirresistencia a fármacos que puede suprimir la función vital de la bomba de transporte de fármacos en la barrera hematoencefálica (2); y ahora se ha evidenciado que esta mutación no solo se encuentra en muchas otras razas diferentes al Collie y en perros mestizos, sino que también afecta a muchos otros fármacos además de a la ivermectina (3). Este tipo de conocimientos nos hacen ser mejores veterinarios y cuidar mejor a nuestros pacientes.

Comprender y aplicar estos avances genéticos permite proporcionar una atención integral a los pacientes y que los propietarios tengan una mayor conciencia del valor de este servicio. Podemos ofrecer un programa de atención individualizada a nuestros pacientes con un enfoque a medida que tenga en cuenta no solo la edad del paciente, sino también su raza. Al identificar los riesgos específicos asociados a una raza y proporcionar una atención individualizada en función de los mismos, la relación del cliente con la clínica veterinaria mejora, se facilita el diagnóstico precoz y, por tanto, se puede instaurar, de forma temprana, el tratamiento adecuado.

Probablemente, la mayoría de los veterinarios ya tienen en cuenta ciertas especificidades raciales en sus decisiones clínicas o conversaciones con los propietarios, pero es importante que todo el equipo de la clínica pueda transmitir un mensaje consistente para cada caso. Se debe informar al propietario al respecto antes de iniciar cualquier tratamiento, para que él pueda prepararse y para que el veterinario elabore el mejor plan para el bienestar de su mascota. Un propietario bien informado tendrá una mayor predisposición a visitar la clínica para consultas rutinarias con más frecuencia, a seguir las recomendaciones preventivas indicadas y a reconocer antes los signos de enfermedad en su mascota.

Obviamente, este tipo de atención basada en la especificidad de la raza se puede aplicar fácilmente a los pacientes caninos y felinos de razas puras, pero hoy en día, también se pueden beneficiar de ello los perros mestizos y

Jamie L. Freyer,

DVM, Wisdom Health™, Vancouver, WA, EE. UU.

La Dra. Freyer es originaria de Portland, Oregón, y se licenció en Veterinaria por la Universidad Estatal de Oregón en el 2009. Tras dedicarse durante cinco años a la clínica de Pequeños Animales en la zona de Portland, la Dra. Freyer empezó a trabajar en Wisdom Health™ (anterior Mars Veterinary) como Analista de Soporte Técnico. Sus principales áreas de interés incluyen la medicina interna de los animales exóticos, el comportamiento animal y la genética. Disfruta cuando trabaja con sus perros y compite en deportes caninos, como el *agility*, los concursos morfológicos y el pastoreo.



Angela Hughes,

DVM, PhD, Wisdom Health™, Vancouver, WA, EE. UU.

La Dra. Hughes estudió veterinaria y realizó una residencia y un doctorado en la Universidad de California, Davis, donde también fue profesora titular. Actualmente trabaja como Genetista Veterinaria en Wisdom Health™, en donde ha desarrollado la prueba Optimal Selection™ para alinear genéticamente a los potenciales perros de cría. También está involucrada en la realización de varios estudios genéticos en el perro y en el gato, así como en el desarrollo de las pruebas Wisdom Panel® para el análisis de enfermedades, rasgos y ancestros genéticos. La Dra. Hughes cuenta con múltiples publicaciones académicas y ha escrito capítulos de varios libros de texto.

cada vez más gatos. Desde hace ya una década están disponibles pruebas de ADN para evaluar los ancestros raciales más recientes de un perro mestizo, y la tecnología al respecto mejora continuamente. Con esta información, los veterinarios pueden hacer que sus clientes comprendan mejor a su perro y se puede elaborar un plan individualizado para su bienestar. En estos tiempos es imprescindible, desde el punto de vista médico, comprender la historia racial del paciente y tratarlo conforme a ello.

●●○○ Fenotipos y genotipos

Aunque muchos propietarios y veterinarios pueden creer saber con relativa seguridad la raza de su perro por sus rasgos distintivos, como la longitud del pelo, la capa u otras características, la asociación entre la raza y las características fenotípicas (basado en la apariencia) no es tan intuitiva como puede parecer. Mientras que algunos rasgos presentan una transmisión hereditaria simple, dominante/recesiva, otros rasgos son poligénicos o están causados por la combinación de múltiples genes y, por tanto, puede resultar complicado identificar a la raza o razas donantes. Además, los rasgos dominantes pueden proceder de antepasados de hace muchas generaciones, puesto que se transmiten comparativamente con mayor "facilidad" que los recesivos.

Existen muchas ideas erróneas sobre los rasgos que afectan al aspecto. Por ejemplo, es frecuente pensar que del cruce entre un perro de pelo corto y otro de pelo largo la descendencia tendrá una longitud de pelo media; cuando de hecho, el pelo corto es dominante en casi todos los casos y, por tanto, la descendencia suele tener el pelo corto. Otro ejemplo es la creencia de que un patrón de color determinado (como el merlé o las manchas fuego) es único en determinadas razas; en realidad hay unas 20 razas aproximadamente que son portadoras de la coloración merlé y muchas más razas que portan las manchas fuego. La realidad es que los perros mestizos pueden tener antepasados inimaginables dado su aspecto tan diferente. Además, los cruces que pueden parecer raros son, de hecho, bastante frecuentes.

Algunas imágenes pueden ilustrar lo difícil que es identificar los ancestros de un perro únicamente por su apariencia y lo diferentes que pueden ser los perros con ancestros



© Wisdom Health™ 2017

Figura 1. El perro de la izquierda fue adoptado como cruce de "Labrador/Pastor". Se podría pensar que el perro de la derecha es un cruce de Pastor, o probablemente de Akita. En realidad, ambos son un cruce de American Staffordshire Terrier y Chow Chow. Ambos muestran algunos rasgos dominantes, como el pelo corto, la coloración negra o la cara con una máscara oscura.

similares (Figuras 1-3). Básicamente, reconocer una raza visualmente es mucho más complicado de lo que muchos creen y los estudios han demostrado que en gran medida es inexacto (4). Por este motivo, cuando se vayan a tomar decisiones clínicas importantes, no se debe confiar en la identificación visual de una raza. Para aprovechar al máximo los datos genéticos y los servicios veterinarios específicos de la raza, tanto en perros de razas puras como cruzados, el veterinario y su equipo deben tener conocimientos básicos de genética, así como de las pruebas disponibles para identificar el genotipo y el fenotipo.



© Wisdom Health™ 2017

Figura 2. Estos dos perros, aunque tengan un aspecto tan diferente, son ambos un cruce de Cocker Spaniel y Chihuahua.



© Wisdom Health™ 2017

Figura 3. Estos perros son cruce de Staffordshire Terrier/Yorkshire Terrier y muestran el rasgo de "cejas y barba", que suele estar asociado a las razas Terrier. Este es un rasgo dominante, que generalmente se ha ido heredando desde hace muchas generaciones, lo que complica la identificación visual de la raza. El perro de la derecha también tiene el rasgo de condrodisplasia, que es el acortamiento de las extremidades que se observa con frecuencia en el Yorkshire Terrier.

●●● Conceptos generales sobre genética

La base fundamental para la vida, o el material genético, es el ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN consiste en dos cadenas de polímeros de bases de nucleótidos: adenina, timina, guanina y citosina. Estas cadenas se pueden replicar para preparar la división celular o transcribir a ácido ribonucleico (ARN) y traducir en proteínas funcionales. El ADN se encuentra en el núcleo de la mayoría de las células del organismo y está organizado en cromosomas. En el perro, estos cromosomas consisten en 38 autosomas y un par de cromosomas sexuales, X e Y, y en el gato la información genética está organizada de forma similar en 18 autosomas y un par de cromosomas sexuales. Cada descendiente hereda un par de autosomas y un

único cromosoma sexual (X o Y) de cada progenitor. En cada uno de esos cromosomas, se combinan las secuencias de las bases para originar genes, que esencialmente, son las instrucciones para que las células sintetizen las diferentes proteínas.

El perro es una de las especies más diversas del planeta. ¿Cómo es posible que una misma especie pueda variar desde el tamaño diminuto de un Chihuahua hasta el enorme Gran Danés, con básicamente las mismas instrucciones en el ADN de cada uno? La respuesta la encontramos en los alelos. Los alelos son pequeñas variaciones en la secuencia de bases del ADN, que suelen transmitirse a las futuras generaciones. Algunos alelos se traducen en diferentes proteínas, lo que puede dar lugar a diferencias individuales, ya sean estructurales o relacionadas con la salud. Los perros de una misma raza suelen compartir muchos de los alelos, por lo que tienden a parecerse entre sí y a actuar de forma similar.

A diferencia del perro, en el que la cría selectiva durante muchos siglos ha originado cientos de razas diferentes, la mayoría de las razas felinas se han desarrollado únicamente durante el siglo pasado y, en muchos casos, comparten un rasgo genético, como el color de la capa o el tipo morfológico. Por ejemplo, el gato Exótico es un Persa de pelo corto y el Selkirk Rex es un Persa de pelo rizado. De esta manera, los criadores y, por consiguiente, los alelos, tienden a ser mucho más homogéneos que en las razas caninas, lo que da lugar a menos enfermedades específicas de la raza y menos diferencias morfológicas. Aunque tradicionalmente en el gato las pruebas genéticas se han desarrollado más lentamente que en el perro, las pruebas actuales permiten analizar más de 60 mutaciones de enfermedad y de rasgo.



“Comprender y aplicar los últimos avances genéticos permite proporcionar una atención integral a los pacientes y que los propietarios tengan una mayor conciencia sobre el valor de ese servicio”.

Jamie L. Freyer



Beneficios de las pruebas genéticas

Posiblemente, el beneficio más evidente de las pruebas genéticas esté relacionado con la prevención de enfermedades, ya que los criadores pueden seleccionar a los reproductores para que sus descendientes no desarrollen determinadas enfermedades. Hay que recordar que en los programas de cría se pueden utilizar reproductores portadores de enfermedades, siempre y cuando se crucen con una pareja apropiada; por lo que es recomendable que a los descendientes de dichos cruces se les realicen pruebas genéticas antes de utilizarlos como reproductores.

Las pruebas genéticas, además de utilizarse como cribado antes de realizar un cruce, también proporcionan información útil para brindar la atención necesaria a la población general. La medicina veterinaria, al igual que la medicina humana, está progresando hacia una atención individualizada basada en la evaluación de los riesgos de enfermedades para cada animal. De esta manera, la realización de pruebas genéticas será una práctica más extendida y se convertirá en la norma para detectar y manejar de forma precoz las enfermedades, tanto en pacientes de razas puras como en mestizos.



Pruebas genéticas

Existen varios tipos de pruebas genéticas disponibles para los veterinarios. Entre estas pruebas se encuentran las pruebas de paternidad, en las que se detectan "marcadores" o lugares del ADN en los que las mutaciones hayan originado varios alelos, lo que permite verificar si un descendiente corresponde genéticamente al progenitor (padre o madre) determinado. Estos mismos marcadores se pueden utilizar para la identificación forense o para identificar una mascota perdida o robada.

Cuando se conoce una mutación específica, responsable de una enfermedad o de un rasgo, se puede analizar el ADN de un animal para evaluar dicha localización genética y determinar si el individuo presenta una o dos copias de esa mutación. Esto es lo que se denomina prueba de mutación directa. Otras pruebas genéticas se basan en el concepto de vinculación genética y utilizan marcadores que flanquean el área de interés para predecir el genotipo en esa localización.

La tecnología continúa avanzando para poder utilizar un gran número de marcadores en las pruebas genéticas. Por este motivo, actualmente hay disponibles más pruebas genéticas avanzadas y complejas, ya sea para la investigación o para su uso comercial, como las pruebas para detectar enfermedades genéticas en el perro y el gato y las pruebas de ascendencia en el perro.



Pruebas de fenotipo

A pesar del rápido avance de nuestro conocimiento sobre los rasgos genéticos y las enfermedades, todavía existen algunos trastornos hereditarios que probablemente sean multifactoriales o cuya causa genética todavía no se ha podido determinar. Debido a esto, el ADN no se puede analizar directamente para determinar si un perro o un gato padecerán esos trastornos o si los padecerá su

descendencia. En su lugar, se debe examinar al paciente para detectar características clínicas que puedan indicar cuál es el alelo que probablemente presenten.

Tal y como se ha mencionado antes, el fenotipo se define como el resultado externo de los genes. Así, si un perro tiene alelos de pelaje marrón presentará un "fenotipo" marrón. Algunos ejemplos de pruebas de fenotipo frecuentes son la radiografía para la displasia de cadera y la displasia de codo, la ecografía para la enfermedad cardíaca y las pruebas de laboratorio o las exploraciones físicas para identificar enfermedades oculares, tiroideas, cutáneas y del oído.



Casos clínicos

Cada raza canina tiene sus propias enfermedades genéticas que pueden suponer un motivo de preocupación. Por ejemplo, entre los veterinarios es bien sabido que la enfermedad de von Willebrand tipo 1 es frecuente en el Doberman Pinscher y que el Dálmata es una raza predispuesta a la urolitiasis por hiperuricosuria. La investigación genética continúa avanzando en la identificación de mutaciones clínicamente relevantes en razas para las que todavía no se ha caracterizado la enfermedad. En un estudio se determinó la presencia de varias mutaciones en razas nuevas; como la hiperuricosuria en la raza Lagotto Romagnolo, la cual es relativamente rara [5]. Los perros mestizos suponen un desafío único con respecto a las pruebas de enfermedades genéticas; es importante comprender cómo se manifestarán clínicamente las variantes de riesgo genético identificadas en estos perros para asesorar adecuadamente a los veterinarios y a los propietarios.

Podemos poner el ejemplo de una perra mestiza [de razas Labrador Retriever y Rat Terrier, en un 25% cada una; y Husky Siberiano, Golden Retriever y Pastor Australiano, en un 12,5% cada una] de 1,5 años,

Figura 4. Este perro, con una composición racial de un 25% de Labrador Retriever, sufrió episodios de colapso antes de identificar en su ADN que presentaba dos copias del gen del colapso inducido por el ejercicio. Esta información le sirvió al propietario para evitar que se repitan los episodios y para disminuir su estrés en caso de repetirse.



© Nikki Trost



“Reconocer una raza visualmente es mucho más complicado de lo que muchos creen y es bastante inexacto; no se debe confiar en la identificación visual de una raza.”

Angela Hughes

llamada Bear (**Figura 4**), a la que le gusta correr y jugar en el parque. Bear sufrió un colapso en dos ocasiones diferentes mientras estaba haciendo ejercicio y, al no ser capaz de levantarse sin ayuda, el propietario la llevó a una clínica de urgencias para que la evaluaran. Aunque no se pudo identificar la causa de los episodios, Bear se recuperó de ambos satisfactoriamente, pero esto fue un motivo de preocupación para su propietario, además de suponer un gasto económico. Los paneles de pruebas genéticas revelaron que Bear tenía una mutación en ambas copias del gen de la dinamina 1 responsable del colapso inducido por el ejercicio, descrito en varias razas Retriever (6) y que explica la causa de los colapsos. Teniendo en cuenta esta

información, se asesoró adecuadamente al propietario para evitar futuros episodios y se le dieron indicaciones sobre cómo actuar en caso de producirse.

También se han descrito muchos casos de perros mestizos con una mutación en una o dos copias del gen de la multirresistencia a varios fármacos (*ABCB1* – anteriormente denominado *MDR1*). En estos casos se suele apreciar una recuperación más lenta de la anestesia cuando se utiliza acepromacina y butorfanol como parte del protocolo anestésico. Se sabe que la mutación en el gen *ABCB1* afecta al metabolismo y a la eliminación de ambos fármacos. Los propietarios y los veterinarios han indicado que estos perros necesitan hasta 4 días para recuperar un nivel normal de actividad y agudeza mental, mientras que los perros sin la mutación en el gen *ABCB1* anestesiados con el mismo protocolo suelen volver a su nivel de actividad normal al día siguiente. Por este motivo es recomendable utilizar otros fármacos (o dosis menores) en perros con la mutación en el gen *ABCB1* en una o ambas copias.

Hay que tener en cuenta que no se puede saber si es necesario realizar la prueba de detección de mutación en el gen *ABCB1* tan solo por el aspecto del perro mestizo. Muchos veterinarios utilizan el método de “patas blancas, no tratar” para identificar los casos en los que puede ser útil realizar la prueba de la mutación en el gen *ABCB1*. Sin embargo, esta expresión coloquial puede ser errónea; las manchas blancas (con frecuencia en las zonas distales de las extremidades) se observan en muchos perros sin ancestros pastores,

Tabla 1. Fuentes de información útil sobre enfermedades genéticas.

Fuente	Características destacables	URL
Centro de Información de Salud Canina	Base de datos centralizada de salud canina patrocinada por la Fundación Traumatológica de Animales (OFA). Incluye protocolos para las pruebas específicas de razas.	www.caninehealthinfo.org
Base de Datos de Enfermedades Hereditarias Caninas	Base de datos que permite buscar enfermedades genéticas con un enfoque más clínico.	cidd.discoveryspace.ca
Registro Ocular de Animales de Compañía	Base de datos de fenotipos y genotipos oftálmicos.	www.ofa.org/diseases/eye-certification
Programa Génesis	Base de datos que permite buscar información y recursos sobre enfermedades genéticas.	www.genesis4pets.com
Enfermedades Hereditarias en el Perro	Base de datos que permite buscar información y recursos sobre enfermedades genéticas.	www.vet.cam.ac.uk/idid
Asociación Internacional para Perros	Gran cantidad de información y herramientas sobre salud y razas caninas, incluyendo blogs y presentaciones/cursos <i>on line</i> .	www.dogwellnet.com
Veterinarios de Langford	Lista de enfermedades genéticas de cada raza felina.	www.langfordvets.co.uk/diagnostic-laboratories/diagnostic-laboratories/general-info-breeders/genetic-diseases-and-cat
My Breed Data (Información sobre mi raza)	Información sobre la prevalencia que permite la búsqueda por raza y por enfermedad.	www.mybreeddata.com
Herencia Mendeliana en Animales <i>on line</i>	Base de datos que permite la búsqueda de información y herramientas sobre enfermedades genéticas.	omia.org/home/
Fundación Traumatológica para Animales (OFA)	Registro de ADN, información de genotipos/fenotipos para investigación.	www.offa.org
PennHip	Información sobre pruebas de fenotipo para la displasia de cadera.	www.pennhip.org
Comité de Enfermedades Hereditarias de WSAVA	Noticias y recursos relacionados con enfermedades genéticas.	www.wsava.org/Education-1/Hereditary-Disease-Committee-Resources
	Base de datos de laboratorios y pruebas disponibles para perros y gatos.	research.vet.upenn.edu/pennngen/AvailableTests/TestsAvailableatLabsWorldwide/tabid/7620/Default.aspx



© Marcella VanMeter

Figura 5. Ni el aspecto de este perro ni su composición racial (Beagle, Chihuahua y Pomerania) indican que sea necesaria la prueba de mutación en el gen *ABCB1*. Sin embargo, presenta heterocigosis para dicha mutación, por lo que esta información se debe tener en cuenta en los futuros tratamientos médicos.

y muchos perros cruzados con razas de pastoreo no presentan las manchas blancas en las patas. Además, puesto que hay tantas generaciones de cruces con perros mestizos, esta mutación ya no afecta únicamente a los perros con antepasados recientes de razas de pastoreo (**Figura 5**).

Asesoramiento genético en la clínica

Cuando a un paciente se le diagnostica una posible enfermedad hereditaria, se pueden realizar pruebas de ADN, en caso de estar disponibles, para confirmar el diagnóstico e informar al propietario del tratamiento y del pronóstico, tal y como se ha descrito en los ejemplos anteriores. Siempre que sea posible, se debe



CONCLUSIÓN

En términos generales, la genética es un área de la medicina veterinaria muy emocionante y de rápida evolución. Incorporar la genética en la práctica diaria de la clínica y prestar una atención especial a los problemas específicos de las razas mejorará la habilidad clínica y diagnóstica del veterinario, ayudará a los propietarios a comprender la causa y el curso de una enfermedad (lo que en algunos casos permitirá instaurar un tratamiento precoz y retrasar el desarrollo de las enfermedades) y permitirá a los criadores obtener camadas sanas, lo que aumentará la satisfacción del cliente. Al crear conciencia sobre las enfermedades genéticas y la disponibilidad de las pruebas genéticas, los veterinarios podrán trabajar para reducir (y quizá eliminar algún día) las enfermedades genéticas en la población de los animales de compañía.

animar al propietario para que informe a su vez al criador de manera constructiva. Los criadores éticos se preocupan mucho por sus animales y tratan de obtener animales sanos para mejorar su raza. Además, muchas enfermedades congénitas, ya sean hereditarias o ambientales, pueden ser esporádicas, y el criador no podrá mejorar su programa de reproducción si carece de información (buena o mala) sobre sus camadas.

El futuro

Aunque predecir el futuro de la medicina veterinaria es intrínsecamente difícil, se están realizando muchos programas de investigación que son muy prometedores. En varios estudios se está tratando de comprender la influencia de la genética en enfermedades más complejas, como la displasia de cadera, la atopia y muchos tipos de cáncer. Los investigadores también están tratando de comprender mejor la estructura y diversidad de las razas, y han desarrollado herramientas para que los criadores tomen las decisiones correctas para criar cachorros más sanos.

No obstante, al veterinario le puede resultar desalentadora la falta de información precisa sobre la prevalencia de enfermedades en determinadas razas, especialmente de las menos comunes. El veterinario puede encontrar información útil en las páginas web de los clubes de cría nacionales y en determinadas páginas web que disponen de material informativo *on line*, así como en libros de texto publicados recientemente (para garantizar que la información esté actualizada). En la **Tabla 1** se incluyen varias páginas web particularmente útiles.



BIBLIOGRAFÍA

1. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, *et al.* Clinical observations in collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res* 1987;48(4):684-685.
2. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, *et al.* Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *MDR1* gene. *Pharmacogenetics* 2001;11(8):727-733.
3. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, *et al.* Breed distribution and history of canine *MDR1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(32):11725-11730.
4. Voith VL, Ingram E, Mitsouras K, *et al.* Comparison of adoption agency breed identification and DNA breed identification of dogs. *J Appl Anim Welf Sci* 2009;12(3):253-262.
5. Donner J, Kaukonen M, Anderson A, *et al.* Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016; 11(8):e0161005.
6. Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, *et al.* A canine *DNM1* mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat Genet* 40:1235-1239.

Lecturas recomendadas

- Bell JS, Cavanagh KE, Tilley LP, *et al.* *Veterinary Medical Guide to Dog and Cat Breeds*. Jackson, WY. Teton NewMedia 2012
- Ackerman L. *The Genetic Connection: A guide to health problems in purebred dogs* 2nd ed. Lakewood, Co. AAHA Press 2011
- Gough A, Thomas A. *Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats* 2nd ed. Oxford, Blackwell 2010.
- Nicholas FW. *Introduction to Veterinary Genetics* 3rd ed. Oxford, OUP 2009.

EL GEN *ABCB1* EN EL PERRO

Todos los veterinarios conocen la sensibilidad a la ivermectina del Collie, pero lo que no saben todos es que la mutación del gen responsable es mucho más frecuente de lo que se pensaba. Además, tal y como explica Cindy Cole, esta mutación puede causar reacciones adversas a muchos otros fármacos además de a la ivermectina.

PUNTOS CLAVE

Muchas razas caninas presentan la mutación del gen *ABCB1* y pueden ser sensibles a fármacos de uso rutinario en la clínica veterinaria.

1

En perros que presenten esta mutación se debe evitar el uso de ciertos fármacos, pero si esto no es posible, se debe ajustar su dosis tras considerar los factores pertinentes.

2

El gen *ABCB1*, denominado anteriormente *MDR1* (multirresistencia a fármacos), codifica para la glicoproteína-P (Gp-P), que es una ATPasa que transporta moléculas pequeñas (sustratos) a través de la membrana celular. La importancia de esta proteína se hizo patente en el 2001, al identificarse una mutación en el gen *ABCB1* como causa de la sensibilidad a la ivermectina en el Collie (1,2). En un principio se pensó que la importancia clínica de esta mutación se limitaba a las lactonas macrocíclicas, entre las que se encuentran la ivermectina, la milbemicina oxima, la selamectina y otros fármacos que se utilizan con frecuencia como parasiticidas. Sin embargo, actualmente, la lista de sustratos de la Gp-P es mucho más larga e incluye varios fármacos de uso frecuente en medicina veterinaria (**Tabla 1**). La mutación en el gen *ABCB1* da lugar a la síntesis de una proteína defectuosa (truncada) que altera el transporte de estos fármacos, de forma que cuando estos se administran a las dosis terapéuticas habituales aparecen signos clínicos de toxicidad en perros que presenten la mutación en una o dos copias. En varios estudios se ha relacionado esta mutación con la toxicidad a muchos fármacos diferentes, como la loperamida (**Figura 1**) (3), la acepromacina (4) y varios quimioterápicos, como la vincristina, la vinblastina y la doxorubicina (5).

●○○ ¿A qué razas afecta?

Se piensa que esta mutación tuvo su origen en perros de pastoreo de Gran Bretaña en el siglo XIX (6). Aunque todavía afecta a muchos perros pastores, la distribución racial de esta mutación no es tan directa. La raza afectada con mayor frecuencia es el Collie, y se ha indicado que hasta el 75% de algunas poblaciones de esta raza presentan al menos una copia de la mutación (6). Esta mutación también es frecuente en varias razas de pastoreo, como el Pastor Australiano y el McNab. Los análisis genéticos revelan que lo más probable es que se produjera una sola mutación en un ancestro común de las razas de pastoreo.

Sorprendentemente, también se ha observado la mutación *ABCB1* en dos razas de lebreles, el Whippet de Pelo Largo y el Silken Windhound, lo cual parece ser un fenómeno reciente (6). Se ha sugerido que esta mutación fue introducida hace algunas décadas, cuando estas razas comenzaron a desarrollarse, y es evidente lo que esto significa; cuando los criadores quieren crear nuevas razas o perros de diseño algunas condiciones indeseables, como la mutación *ABCB1*, se introducen inadvertidamente. La frecuencia con la que se encuentra esta mutación en otras razas más conocidas se muestra en la **Tabla 2**.

●●○ ¿Cuál es el riesgo?

Muchos veterinarios conocen esta mutación en razas de pastoreo, pero puede que no sean conscientes del riesgo que también existe en los perros mestizos. Puesto que esta mutación es hereditaria de forma dominante, incluso los perros que presenten una copia del gen tienen el riesgo de presentar reacciones adversas a determinados fármacos, por lo que, idealmente, se debería realizar un análisis a todos los perros para identificar la mutación *ABCB1*.

La dosis de algunos fármacos (pero no todos) que son sustratos de la Gp-P se debe reducir en los perros afectados. El porcentaje de reducción de la dosis depende del fármaco y de si la mutación se encuentra en una o ambas copias. Así, por ejemplo, la digoxina, la ciclosporina, la doxiciclina, la morfina y la mayoría del resto de opioides analgésicos son sustratos de la Gp-P, pero no se ha observado una mayor sensibilidad a estos

Tabla 1. Fármacos que en la actualidad se conocen como sustratos de la glicoproteína-P.

Quimioterápicos	Cardiovasculares	Otros
Doxorubicina Mitoxantrona Paclitaxel Vinblastina Vincristina	Digoxina Diltiazem Losartan Quinidina Verapamilo	Amitriptilina Fenitoína
Antibióticos	Esteroides	Opioides
Doxiciclina Eritromicina Itraconazol Rifampina Tetraciclina	Aldosterona Cortisol Dexametasona Estradiol Hidrocortisona Metilprednisolona	Butorfanol Morfina Loperamida
Inmunosupresores	Antieméticos	Lactonas macrocíclicas
Ciclosporina A Tacrolimus	Domperidona	Ivermectina Milbemicina oxima Selamectina Moxidectina
Antihistamínicos H2	Antihistamínicos H1	
Cimetidina Ranitidina	Fexofenadina Terfenadina	

Tabla 2. Razas afectadas por la mutación *ABCB1* (frecuencia %).

Collie	70%
Pastor Australiano Miniatura	50%
Pastor Australiano	50%
Whippet de Pelo Largo	50%
Collie McNab	30%
Silken Windhound	30%
Chinook	25%
Pastor Inglés	15%
Pastor de Shetland	15%
Pastor Alemán	10%
Bobtail	5%
Border Collie	< 5%

agentes, por lo que en la actualidad no se recomienda modificar la dosis habitual (7).

Los fármacos que se deben utilizar a dosis reducidas cuando se administren a perros con la mutación *ABCB1* se indican en la **Tabla 3** (7). Es difícil recomendar un ajuste general en la dosificación de cualquier fármaco que se transporte mediante la Gp-P, por lo que lo más seguro es evitar su uso en los perros con la mutación o, en caso necesario, consultar a un farmacéutico clínico. También se debe consultar a dicho especialista antes de utilizar fármacos con un margen terapéutico estrecho, como los quimioterápicos, puesto que se deben administrar con sumo cuidado en el perro. No obstante, es muy importante tener en cuenta que todos los fármacos utilizados para prevenir la dirofilariosis en el perro que se han aprobado por las autoridades reguladoras (FDA, EMEA) son seguros y efectivos, independientemente del estado del gen *ABCB1* del perro. Las dosis más elevadas de lactonas macrocíclicas, que se utilizan con frecuencia en el tratamiento de enfermedades como la sarna demodécica, pueden resultar tóxicas para el perro con la mutación *ABCB1*, llegando incluso a causar la muerte en cachorros o animales debilitados.

CONCLUSIÓN

La mutación *ABCB1* afecta a muchas otras razas diferentes al Collie, o incluso a las de pastoreo. Los perros mestizos pueden presentar un riesgo particular, ya que el veterinario puede no sospechar la mutación y es raro que realice pruebas para detectarla. Mientras que la toxicidad a la ivermectina y a otras lactonas macrocíclicas está estrechamente relacionada con la mutación *ABCB1*, existen otros fármacos que se utilizan con frecuencia que también son sustratos de la Gp-P. Para proporcionar el tratamiento más seguro y efectivo a los pacientes, los veterinarios deberían recomendar la realización de pruebas genéticas para el gen *ABCB1* a todos los perros.



Cynthia Cole,
DVM, PhD, Dipl. ACVCP, Wisdom
Health™, Portland, OR, EE. UU.

La Dra. Cole se licenció por la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Florida e inició su carrera en el ámbito académico antes de trabajar en varias compañías farmacéuticas. En el 2014 se incorporó a Wisdom Health™ (antes Mars Veterinary) como Directora de I+D y actualmente es la Directora General de la compañía.

Figura 1. Esta perra, llamada Roxy, presentó signos neurológicos tras la administración de loperamida a dosis "terapéuticas". El estudio del genotipo reveló la mutación *ABCB1* en ambas copias.



© Courtesy of Dr. Katrina Mealey

Tabla 3. Sustratos de Gp-P que se utilizan con frecuencia en la clínica veterinaria y cuya dosis se debe ajustar cuando se administran a perros con mutaciones en el gen *ABCB1* (7).

Acepromacina
Butorfanol
Apomorfina
Loperamida
Ivermectina
Milbemicina*
Moxidectina*
Selamectina*
Quimioterápicos (Vinblastina, Vincristina, Doxorrubicina, Paclitaxel)

*Los fármacos aprobados por la FDA para la prevención de la dirofilariosis son seguros para todos los perros con independencia del estado del gen *ABCB1*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *MDR1* gene. *Pharmacogenetics* 2001;11:727-733.
2. Roulet A, Puel O, Gesta S, et al. *MDR1*-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 2003;460:85-91.
3. Sartor LL, Bentjen SA, Trepanier L, et al. Loperamide toxicity in a collie with the *MDR1* mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Vet Intern Med* 2004;18:117-118.
4. Deshpande D, Hill KE, Mealey KL, et al. The effect of the canine *ABCB1-1Δ* mutation on sedation after intravenous administration of acepromazine. *J Vet Intern Med* 2016;30:636-641.
5. Mealey KL, Northrup NC, Bentjen SA. Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the *MDR1* deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Am Vet Med Assoc* 2003;223:1453-1455.
6. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, et al. Breed distribution and history of canine *MDR1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11725-11730.
7. Washington State University, Veterinary Clinical Pharmacology Lab website. Problem Drugs. Available at: (<https://vcpl.vetmed.wsu.edu/problem-drugs>)

HEPATITIS ASOCIADA AL COBRE EN EL PERRO

En el Bedlington Terrier, la hepatitis asociada a la acumulación excesiva de cobre es una enfermedad bien conocida desde hace mucho tiempo. De hecho, el gen implicado se ha conseguido eliminar prácticamente pero, tal y como comenta Hille Fieten, existen otras razas en riesgo de desarrollar esta enfermedad.

PUNTOS CLAVE



Introducción

El cobre es un oligoelemento esencial que desempeña un papel vital en diversos procesos biológicos. Sin embargo, el exceso de cobre es extremadamente tóxico, puesto que los iones de cobre pueden originar especies reactivas de oxígeno que lesionan a las proteínas, a los lípidos y al ADN. Para evitar sus efectos tóxicos, la homeostasis del cobre está estrictamente regulada por muchas proteínas diferentes que captan el cobre (1).

El cobre se ingiere a través del alimento o del agua y se absorbe en el tracto gastrointestinal (GI). El transportador ATP7A de la región basal y lateral del enterocito es responsable del transporte del cobre a la circulación portal a través de la membrana basolateral (Figura 1). Mediante la circulación portal, el cobre llega al hígado; órgano que desempeña un papel fundamental en el metabolismo, almacenamiento y excreción de este oligoelemento.

Dentro de los hepatocitos, el cobre se distribuye por diferentes organelas celulares y se incorpora a proteínas para realizar sus diferentes funciones. Los hepatocitos también desempeñan una función de almacenamiento de cobre y regulan su redistribución hacia otros órganos. Cuando hay un exceso de cobre, se transporta a través de la membrana apical canalicular de los hepatocitos y se excreta en la bilis. El transportador del cobre ATP7B, relacionado estructuralmente con el ATP7A, desempeña un importante papel en la excreción (Figura 1). Se cree

que la proteína COMMD1 es importante para el correcto funcionamiento del ATP7B en la excreción del exceso de cobre.

La importancia de los transportadores ATP7A y ATP7B en la homeostasis del cobre se refleja en las consecuencias tan nocivas que tienen los defectos hereditarios en dichos transportadores en el ser humano. Los bebés y los niños con mutaciones en el gen *ATP7A* desarrollan la enfermedad de Menke, enfermedad letal que se caracteriza por un fenotipo de deficiencia en cobre grave que cursa con alteraciones neurológicas (2). Las mutaciones en el gen *ATP7B* causan la enfermedad de Wilson en el ser humano, que se caracteriza por la acumulación de cobre en el hígado y en el tejido nervioso, lo que da lugar a fallo hepático y/o alteraciones mentales o neurológicas (3).

Etiología

La hepatitis asociada al cobre se produce como consecuencia del depósito excesivo de cobre en el hígado, y es similar a la enfermedad de Wilson del ser humano, salvo por el hecho de que en el perro no se reconoce el fenotipo neurológico. El principal ejemplo de hepatitis hereditaria asociada al cobre es el de la raza Bedlington Terrier (Figura 2). En esta raza, debido a la delección del segundo exón del gen *COMMD1*, hay una ausencia total de la proteína COMMD1 hepática, lo que da lugar a una disminución de la excreción de cobre en la bilis (Figura 1) (4). En el Bedlington Terrier, se han encontrado niveles de



Hille Fieten,

DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA, MSc (Epidemiología Genética), Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Utrecht, Países Bajos

La Dra. Fieten se licenció en Veterinaria por la Universidad de Utrecht en el 2006 y obtuvo el grado de Máster en Epidemiología Genética por la Universidad de Erasmus en el 2011. Después realizó el doctorado, cuyo tema de investigación fue la hepatitis asociada al cobre en el Labrador Retriever. Actualmente trabaja como especialista en Medicina Interna en la Universidad de Utrecht, con especial interés por la Hepatología, y también es presidenta de la Sociedad de Hepatología Comparada. Recientemente fue nombrada Directora del Centro Especializado en Genética de Pequeños Animales, cuyo objetivo es disminuir la incidencia de enfermedades hereditarias en el perro y el gato.

cobre hepático extremadamente altos, por encima de 10.000 mg/kg de hígado seco, y la acumulación de cobre, inevitablemente, conduce a la cirrosis hepática. Afortunadamente, se han desarrollado pruebas de ADN que han permitido erradicar prácticamente esta enfermedad en el Bedlington Terrier.

La hepatitis asociada al cobre cada vez se reconoce con más frecuencia en otras razas. Los estudios genealógicos en el Labrador Retriever, el Dobermann, el West Highland White Terrier, el Skye Terrier y el

Dálmata han confirmado el origen hereditario. En un estudio en el Labrador Retriever se identificaron mutaciones en los transportadores del cobre ATP7A y ATP7B y una concentración de cobre en el hígado disminuida o aumentada, respectivamente [5]; también se observó una mayor predisposición en las hembras. Además, se encontró una relación significativa entre la ingesta de cobre en la dieta y la concentración de cobre en el hígado, lo que supone un factor de riesgo para el desarrollo de la hepatitis asociada al cobre.

Figura 1. Este diagrama muestra cómo los transportadores ATP7A y ATP7B regulan la captación de cobre. El transportador ATP7A se encuentra en la membrana basolateral del enterocito y facilita la captación de cobre desde el enterocito hacia la circulación portal. Posteriormente, los hepatocitos captan al cobre y su exceso es excretado por la bilis. Este proceso es facilitado por el ATP7B. En el Bedlington Terrier se produce una delección en el gen *COMMD1*, que da lugar a la ausencia total de la proteína *COMMD1* en el hígado, lo que conlleva una menor excreción de cobre en la bilis. En el Labrador Retriever las mutaciones en las proteínas ATP7A y ATP7B pueden afectar a la homeostasis del cobre [5]. La acumulación de cobre en el hígado se produce como consecuencia de la disfunción de la proteína ATP7B, debido a la sustitución de aminoácidos ATPB^{R1453Q}. Este efecto se puede atenuar si la ATP7A presenta simultáneamente una funcionalidad alterada por la sustitución de aminoácidos ATP7A^{T327I}, lo que da lugar a la acumulación de cobre en los enterocitos y la consecuente eliminación de cobre en las heces. En teoría, solo la mutación ATP7A predispone a la deficiencia de cobre.

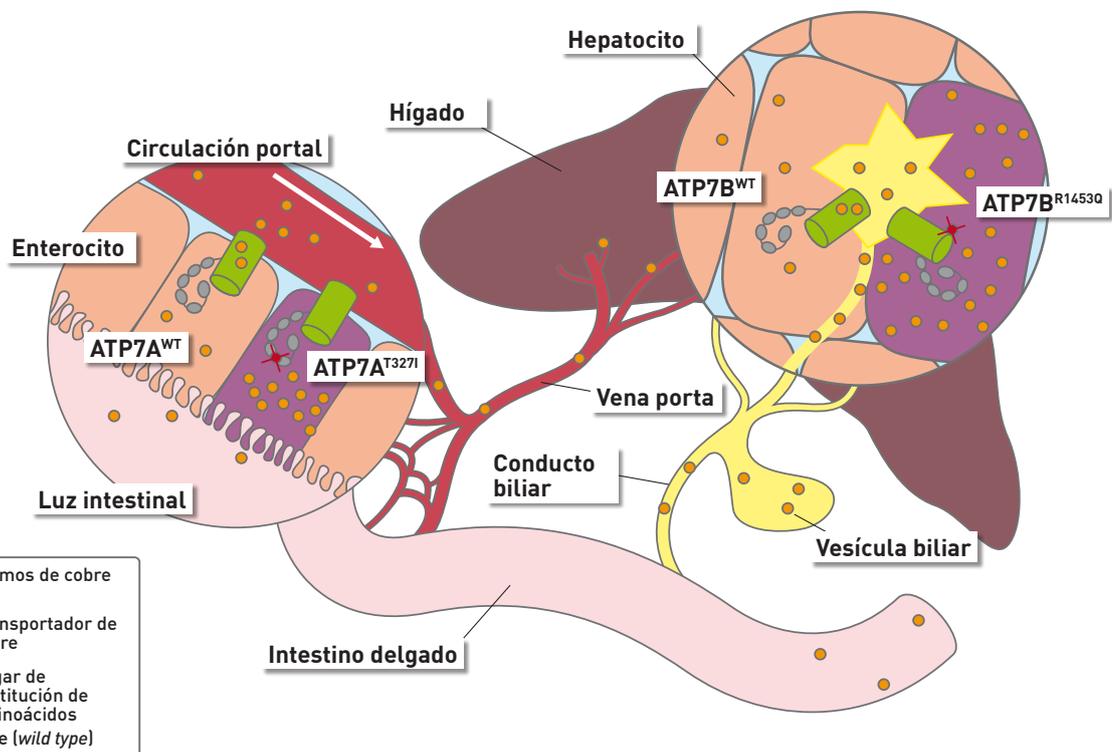




Figura 2. El principal ejemplo de hepatitis hereditaria asociada al cobre es el del Bedlington Terrier. Sin embargo, gracias al desarrollo de pruebas de ADN, esta enfermedad prácticamente se ha conseguido erradicar en esta raza.

En otras razas caninas se sospecha una etiología similar, en la que las mutaciones genéticas son responsables de la predisposición a la hepatitis asociada al cobre, pero la manifestación clínica depende de factores medioambientales, entre los que desempeña un papel importante el aporte de cobre (6).

●●● Signos clínicos

En una etapa inicial, cuando el exceso de cobre se empieza a acumular en el hígado sin que exista una lesión hepática evidente, no se suelen observar signos clínicos. Cuando el cobre se sigue acumulando y lesiona al hepatocito, una de las primeras alteraciones laboratoriales que se puede detectar es la elevación de las transaminasas, especialmente la ALT, aunque este aumento puede ser muy sutil. El proceso suele ser crónico y se producen diversos ciclos de acumulación de cobre, lesión del hepatocito, fagocitosis del cobre en exceso, lesión de los hepatocitos por los macrófagos, inicio de la inflamación y fibrosis. Cuando la hepatitis se agrava o cuando se desarrolla cirrosis, los signos clínicos se hacen evidentes. La edad a la que se manifiestan los



“En razas diferentes al Bedlington Terrier, la evaluación histológica del tejido hepático es el único método de diagnóstico de la hepatitis asociada al cobre.”

Hille Fieten

primeros signos clínicos puede variar entre los 2-11 años, aunque la mayoría de los perros presentan signos a los 6-7 años.

En un principio, los signos clínicos pueden ser leves e inespecíficos, como la disminución de la actividad, el menor apetito y la presencia de vómitos. Después, se desarrolla un cuadro clínico de enfermedad hepática avanzada con signos que incluyen la pérdida de peso, la ictericia, la ascitis y la encefalopatía hepática. Los signos clínicos pueden ir acompañados del aumento de enzimas hepáticas, bilirrubina y ácidos biliares, así como de la disminución de albúmina y de factores de coagulación (especialmente el fibrinógeno), se puede desarrollar hipertensión portal con la formación de vasos colaterales y se puede observar un aumento de la concentración sérica de amoniaco.

Los signos clínicos y las alteraciones en las pruebas laboratoriales no permiten diferenciar entre la enfermedad hepática por exceso de cobre y cualquier otra causa de hepatitis crónica. En el Bedlington Terrier se han descrito brotes de hemólisis como resultado de la liberación masiva del cobre desde los hepatocitos hacia la circulación sistémica. Sin embargo, esto no se ha observado en otras razas.

En algunos perros, como el Labrador Retriever, se ha descrito el síndrome de Fanconi debido a la acumulación simultánea de cobre en los túbulos renales proximales. Esta situación es reversible con un tratamiento con quelantes (7).

●●● Diagnóstico

El único método de diagnóstico de la hepatitis asociada al cobre, en razas diferentes al Bedlington Terrier, es la evaluación histopatológica del tejido hepático. En el Bedlington Terrier, esta enfermedad es monogénica y la mutación en dos copias del gen *COMMD1* confirma el desarrollo inevitable de la hepatitis asociada al cobre, siempre que este mineral esté presente en el alimento o el agua de bebida.

En el Labrador Retriever, se podría determinar el riesgo de enfermedad en función del genotipo *ATP7A* y *ATP7B*. Sin embargo, el nivel de cobre hepático depende del cobre que se haya ingerido con el alimento durante toda la vida del perro, lo que suele ser difícil de calcular y hace que la predicción del riesgo de hepatitis asociada al cobre en función únicamente del genotipo sea menos fiable para un perro en particular.

Las biopsias hepáticas se deben evaluar con la tinción habitual de hematoxilina-eosina utilizando la técnica de Gordon y Sweet para detectar reticulina y la técnica de ácido rubeánico o de rodamina para detectar el cobre. La localización del cobre en las áreas centrolobulillares del hígado es característica de la toxicosis por cobre primaria. En el hepatocito con exceso de cobre se puede observar un infiltrado inflamatorio mononuclear o mixto. Cuando la enfermedad progresa se puede apreciar apoptosis y necrosis en el hepatocito afectado, así como macrófagos con cobre en su interior (células de Kupffer) junto con la acumulación centrolobulillar de cobre (**Figura 3**). En la fase más avanzada de la enfermedad se puede observar apoptosis, necrosis, regeneración y fibrosis central, lo que finalmente conduce a la cirrosis hepática terminal micro o macronodular.

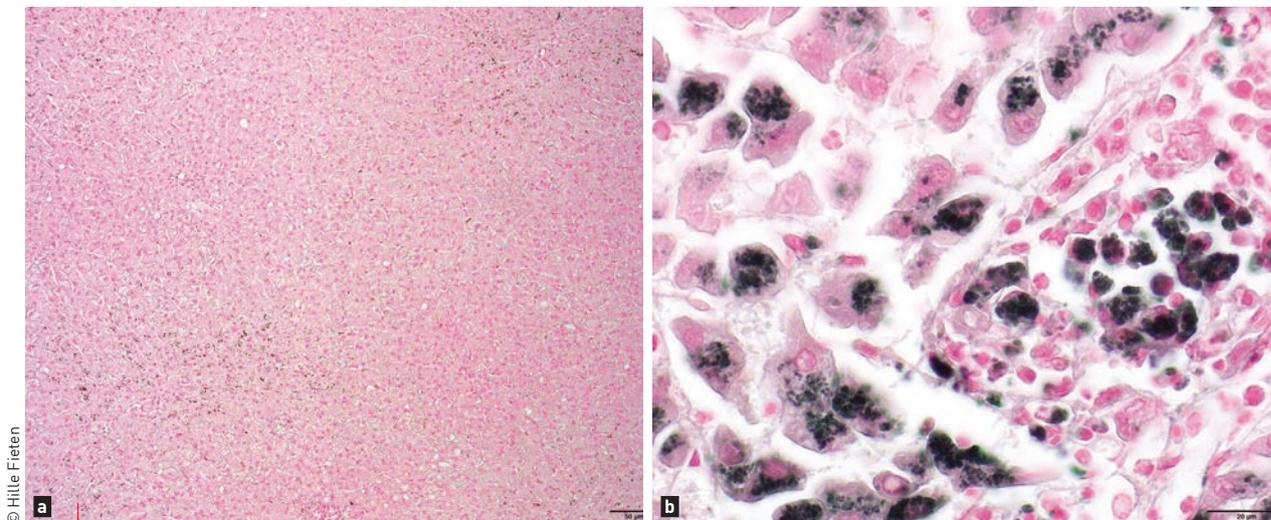


Figura 3. Imágenes histológicas del hígado de un perro con toxicosis por cobre (tinción con ácido rubeánico). A este perro se le asignó una puntuación de cobre de 3+. Se puede apreciar claramente la distribución focal de los depósitos de cobre en las áreas centrolobulillares **(a)**. En la imagen aumentada se aprecian los depósitos de cobre en los hepatocitos, lo que indica una lesión hepática previa con la consecuente fagocitosis de los restos celulares y del cobre **(b)**.

Para cuantificar la cantidad de cobre en el hígado, se utiliza un sistema de puntuación que va desde el 0 (ausencia de cobre) al 5 (presencia difusa panlobulillar de hepatocitos con muchos gránulos positivos al cobre, generalmente, asociados a macrófagos con cobre en su interior). Una puntuación de 2 o superior se considera anormal. Si en la histología se identifica la presencia de cobre se debe obtener otra muestra para medir su concentración. La concentración de cobre en el tejido hepático se puede determinar cuantitativamente mediante la irradiación de las biopsias y la posterior medición de la radioactividad inducida por el cobre o bien mediante espectrofotometría. La muestra de la biopsia primero se debe congelar y deshidratar para obtener una muestra de peso seco de hígado (psh) y después procesarla. En el perro se considera normal una concentración de cobre comprendida entre 150-400 mg/kg psh. En el Bedlington Terrier se han determinado niveles de cobre superiores a 10.000 mg/kg psh, mientras que en otras razas se han descrito niveles de hasta 4.000 mg/kg psh.

El manejo dietético puede evitar que se acumule más cobre en las fases tempranas de la enfermedad (8), sin embargo, la respuesta a la dieta puede variar entre individuos y es necesario realizar un seguimiento de la concentración hepática de cobre durante toda la vida del paciente. En los individuos de la raza Bedlington Terrier con una concentración muy elevada de cobre hepático el manejo dietético como único tratamiento resulta insuficiente.

El tratamiento dietético, con una dieta baja en cobre/ alta en zinc, también es útil a largo plazo después de un tratamiento satisfactorio con quelantes del cobre, ya que permite retrasar la reacumulación de cobre en el hígado (9). El zinc puede disminuir la absorción del cobre en el tracto gastrointestinal al inducir la síntesis de las metalotioneínas en el enterocito. Las metalotioneínas se unen al cobre y de esta manera, durante la regeneración de los enterocitos, el cobre se excreta en las heces. En algunos perros, el manejo dietético junto con un único ciclo de D-penicilamina es suficiente para evitar la progresión de la enfermedad.

●●●●○ Tratamiento

La aproximación terapéutica de la hepatitis asociada al cobre se basa en crear un equilibrio de cobre negativo. Este objetivo se puede lograr al restringir la ingesta de cobre en la dieta, evitar su absorción mediante la suplementación extra de zinc o favorecer su excreción con quelantes de cobre.

Manejo dietético

Para restringir la ingesta de cobre se debe administrar una dieta baja en este mineral y se debe evitar el uso de suplementos nutricionales que contengan cobre. Existen dietas comerciales de prescripción veterinaria indicadas para trastornos hepáticos en el perro, cuyo contenido en cobre es bajo. Además, estas dietas presentan la ventaja de ser útiles en perros con signos de encefalopatía hepática y en perros con poco apetito, ya que suelen ser muy palatables.

Tratamiento con quelantes

La D-penicilamina contiene un grupo-SH que se une al cobre y promueve su excreción (10). Es capaz de formar

Tabla 1. Fármacos utilizados para el tratamiento de la hepatitis asociada al cobre.

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios	Observaciones
D-penicilamina	10-15 mg/kg cada 12h, separada de las comidas	Anorexia, vómitos	Modelo utilizado con más frecuencia para estimar la duración del tratamiento en el Labrador Retriever (11)
Sales de zinc; - acetato de zinc - gluconato de zinc - sulfato de zinc	5-10 mg/kg de zinc elemental cada 12h	Generalmente se toleran bien, pero pueden ocasionar trastornos GI	No se deben utilizar como único tratamiento. Tardan en empezar a hacer efecto. Es necesario controlar la concentración plasmática de zinc

moléculas queladas relativamente estables con todos los oligoelementos biológicamente activos, como el hierro y el zinc, y favorece su excreción urinaria. La dosis recomendada de D-penicilamina es de 10-15 mg/kg cada 12 h, y se debe administrar 1 o 2 horas separada de las comidas para aumentar su absorción (**Tabla 1**). La D-penicilamina se absorbe en el estómago y en el intestino delgado. Los efectos secundarios que se observan con frecuencia en el perro son la anorexia y los vómitos, aunque se pueden evitar si la dosis se incrementa de forma gradual. Además, la forma de presentación (cápsulas vs. comprimidos recubiertos entéricos) puede afectar a la frecuencia de efectos secundarios. El tratamiento se debe continuar hasta que se normalicen los niveles de cobre hepático, por lo que es necesario tomar biopsias hepáticas de manera regular para valorar la concentración de cobre (**Figura 4**). En el Bedlington Terrier el tratamiento continuo con D-penicilamina suele ser de por vida, mientras que en otras razas, el tratamiento continuo puede dar lugar a la deficiencia de cobre y posiblemente de zinc. En estos perros se recomienda instaurar un tratamiento intermitente y realizar una evaluación histopatológica anual de las biopsias hepáticas. La duración del tratamiento se puede estimar en función de la concentración de cobre de la biopsia hepática tomada antes del tratamiento [11].

Zinc

La administración oral de zinc bloquea la captación de cobre en el enterocito. La dosis recomendada es de 5-10 mg/kg de zinc elemental cada 12 h (**Tabla 1**); se administra inicialmente la dosis más elevada y después se reduce durante la fase de mantenimiento [12]. Se recomienda la administración separada 1-2 horas de las comidas, ya que el alimento puede disminuir la eficacia del fármaco.

El exceso de zinc puede ser perjudicial; los niveles plasmáticos superiores a 1.000 µg/dl pueden provocar hemólisis, por lo que para una mayor seguridad, mientras dure el tratamiento, se debe realizar un seguimiento de la concentración plasmática de zinc. Hay que tener en cuenta que para bloquear eficazmente la absorción de cobre en el intestino mediante la administración oral de zinc pueden ser necesarios tres meses de tratamiento. Por este motivo no se recomienda utilizar el zinc como único tratamiento de la hepatitis asociada al cobre.



© Hille Fieten

Figura 4. Para controlar la concentración hepática de cobre y valorar la eficacia del tratamiento es necesario realizar periódicamente biopsias hepáticas (por ejemplo, biopsias ecoguiadas).

BIBLIOGRAFÍA

- Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol* 2008;4:176-185.
- Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases — emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011;7:15-29.
- Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-2111.
- van de Sluis B, Rothuizen J, Pearson PL, et al. Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Hum Mol Genet* 2002;11:165-173.
- Fieten H, Gill Y, Martin AJ, et al. The Menkes and Wilson Disease genes counteract in copper toxicosis in Labrador Retrievers: a new canine model for copper metabolism disorders. *Dis Model Mech* 2016;9:25-38.
- Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, et al. Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 2012;26:1274-1280.
- Langlois DK, Smedley RC, Schall WD, et al. Acquired proximal renal tubular dysfunction in 9 Labrador Retrievers with copper-associated hepatitis (2006-2012). *J Vet Intern Med* 2013;27:491-499.
- Fieten H, Biourge VC, Watson AL, et al. Dietary management of Labrador Retrievers with subclinical hepatic copper accumulation. *J Vet Intern Med* 2015;29:822-827.
- Fieten H, Biourge V, Watson A, et al. Nutritional management of inherited copper-associated hepatitis in the Labrador Retriever. *Vet J* 2014;199:429-433.
- Fieten H, Hugen S, van den Ingh TS, et al. Urinary excretion of copper, zinc and iron with and without D-penicillamine administration in relation to hepatic copper concentration in dogs. *Vet J* 2013;2:468-473.
- Fieten H, Dirksen K, van den Ingh TS, et al. D-penicillamine treatment of copper associated hepatitis in Labrador Retrievers. *Vet J* 2013;196:522-527.
- Brewer GJ, Dick RD, Schall W, et al. Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:564-568.



CONCLUSIÓN

La hepatitis asociada al cobre es una enfermedad hereditaria en la que la ingesta de cobre desempeña un papel importante. Esta enfermedad supone un reto tanto diagnóstico como terapéutico, ya que los signos clínicos muchas veces se desarrollan cuando ya se ha producido la lesión hepática, y las alteraciones clínicas y clinicopatológicas no son específicas de la enfermedad hepática asociada al cobre. Sin embargo, si el diagnóstico es relativamente temprano y se realiza un riguroso seguimiento y manejo, el paciente puede mantener una esperanza de vida normal.

CÓMO ABORDAR... LA FÍSTULA PERIANAL EN EL PERRO

La fístula perianal es un trastorno común y difícil de tratar que se presenta con demasiada frecuencia en la clínica veterinaria. Dada su naturaleza crónica y progresiva, su manejo puede suponer todo un reto para el veterinario, pero Lindsay McKay nos ofrece algunos consejos para optimizar el tratamiento y controlar el riesgo de recidiva.

Lindsay W. McKay,

Hospital Animal Arboretum
View, Chicago, Illinois, EE. UU.



La Dra. McKay se licenció en Veterinaria por la Universidad de Florida en el 2003, completó la residencia en Dermatología en una clínica privada en el 2007 y ese mismo año se diplomó en Dermatología. La Dra. McKay colabora de forma activa en la formación continuada, también se dedica a la investigación clínica y ha participado en numerosos estudios sobre tratamientos nuevos para la dermatitis atópica y el prurito.

PUNTOS CLAVE



●○○○ Introducción

La fístula perianal (FP), también conocida como forunculosis anal canina, cursa con la formación de trayectos de drenaje en la piel y en los tejidos más profundos de la región perianal del perro. En la mayoría de los casos, la FP es una enfermedad dolorosa y debilitante, cuyos signos clínicos varían desde el lamido del área afectada hasta la secreción sanguinopurulenta junto con mal olor, tenesmo e incluso estreñimiento. Aunque esta enfermedad se puede presentar en gran variedad de razas, es más frecuente en el Pastor Alemán (PA), lo que sugiere una predisposición genética. Para mantener una buena calidad de vida en el paciente es importante que el diagnóstico y el tratamiento se realicen de forma precoz, pero

además, la comunicación con el propietario es esencial puesto que la mayoría de los pacientes necesitan un tratamiento prolongado para mantener la remisión.

●●○○ Etiología

Desde que se describió la FP por primera vez en los años 60, el conocimiento de esta enfermedad ha experimentado grandes cambios. En un principio se creía que la FP se debía a determinadas características anatómicas, como la cola de base amplia, la cola de inserción baja y el aumento de la densidad de la secreción de las glándulas apocrinas que rodean al canal anal (1). Durante décadas, el tratamiento de esta enfermedad fue quirúrgico y podía comprender

desde la amputación de la cola, el desbridamiento y extirpación de los trayectos fistulosos, hasta la saculectomía. Si bien actualmente la cirugía puede ser necesaria en algunos casos de FP, el tratamiento de elección en la mayoría de los casos es médico. Este nuevo enfoque surge como consecuencia de la mejor comprensión de la etiología de la FP, en la que participa, al menos en parte, la disfunción del sistema inmune. La FP comparte muchas características con ciertas variantes de la enfermedad de Crohn del ser humano, como los signos clínicos, la histopatología y la respuesta al tratamiento con ciclosporina [2-6]. En la enfermedad de Crohn se cree que el sistema inmune ataca a las células del tracto gastrointestinal o a los antígenos microbianos asociados [7]. En la FP no se ha identificado ningún antígeno específico como agente etiológico, pero se ha sugerido que la inflamación está producida por una respuesta inmune inadecuada a la flora normal de las heces o de la piel de la zona perianal [5]. Además, al igual que en las personas, se ha descrito la predisposición genética al desarrollo de esta enfermedad [8,9]; más del 80% de los perros con FP son Pastores Alemanes (PA) [10]. Los estudios han demostrado que el PA con un alelo y un haplotipo del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo II presenta un riesgo 5 veces mayor de desarrollar FP [9]. Por último, también se cree que existe una fuerte relación entre la FP, la colitis y la alergia alimentaria en el perro [11]. Por tanto, la patogenia de la FP es multifactorial y compleja, y probablemente varía de un perro a otro, especialmente, en razas diferentes al PA.

Reseña

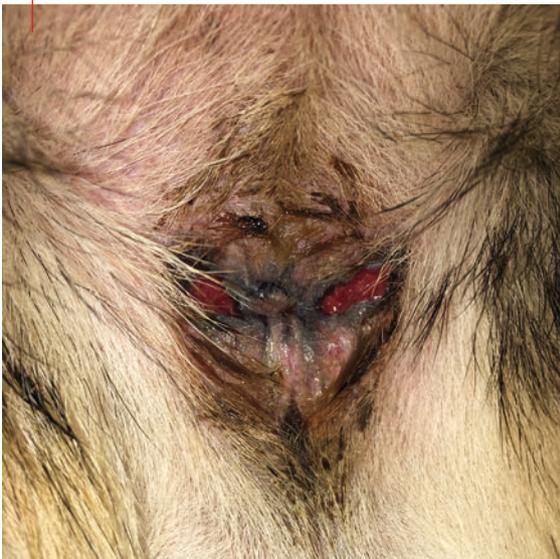
A pesar de que la raza afectada con mayor frecuencia es el PA, con una representación de hasta el 84% de los perros afectados según los estudios, también puede presentarse en otras razas como el Labrador Retriever, el Bulldog Inglés, el Beagle, las razas de tipo Spaniel, el Collie, el Border Collie y el Bobtail, así como en perros mestizos [10]. Esta enfermedad es más frecuente en el perro de mediana edad, con una

edad media de aparición comprendida entre los 4 y los 7 años. No se ha identificado una clara predisposición sexual [10].

Signos clínicos y diagnóstico

El diagnóstico de FP se basa en los datos del paciente, la historia clínica, los signos clínicos y los hallazgos de la exploración física. Generalmente, los signos que describe el propietario del perro con FP incluyen la defecación dolorosa y con esfuerzo, la presencia de sangre en las heces, el estreñimiento u obstipación, la diarrea o heces más finas con forma de cinta, el aumento de la frecuencia de defecación, la secreción perianal purulenta y/o sanguinolenta, el lamido o frotamiento de la zona perianal, el mal olor y/o la pérdida de peso [10]. En la exploración de la región perianal con frecuencia se observan múltiples trayectos fistulosos que pueden abarcar toda la circunferencia del ano en casos graves, así como la presencia de una dermatitis húmeda y una secreción sanguinopurulenta (**Figuras 1-3**). La exploración física debe incluir la exploración rectal; hay que tener en cuenta el dolor asociado a la FP, por lo que para obtener una evaluación clínica precisa puede ser necesaria la sedación o la anestesia general. Es muy importante diagnosticar correctamente la FP y descartar otros trastornos en el diagnóstico diferencial, como los abscesos de los sacos anales con fístulas secundarias, la colitis, los tumores perianales (incluyendo al adenocarcinoma de sacos anales), heridas por sustancias cáusticas, y/o por mordeduras sin tratar [1]. En un estudio se indicó que el 50% de los pacientes con FP también padecían colitis confirmada por histopatología [12]. Dado que los signos clínicos de la colitis pueden ser muy parecidos a los de la FP, en caso de presentarse ambos trastornos, se debe realizar una colonoscopia y una biopsia para delimitar la extensión de las lesiones del paciente. Si las fístulas perianales afectan al saco anal, el tratamiento se complica y aumenta la probabilidad de recidiva, lo que influye en el pronóstico general del paciente. La autora

Figura 1. Fístula perianal leve. Se observan trayectos fistulosos pequeños.



© Lindsay McKay

Figura 2. Fístula perianal moderada. Se observan grandes trayectos fistulosos.



© Lindsay McKay

© David Scarff



Figura 3. Fístula perianal grave. Prácticamente se encuentra afectada un área de la región perianal de 365 grados.

© David Scarff



Figura 4. Fístula perianal grave. Se observan trayectos fistulosos grandes que afectan a los tejidos perianales y al ano que penetran hacia el recto.

opina que, además, la citología de la zona perianal es importante para identificar infecciones secundarias, como las causadas por *Staphylococcus*. La identificación de bacterias dentro de las células inflamatorias, especialmente diplococos, indica una probable infección cutánea bacteriana secundaria, que requerirá tratamiento antibiótico.

●●●●○ Tratamiento

La FP es una enfermedad inflamatoria, progresiva y crónica que tiende a agravarse con el tiempo y suele manifestarse con brotes regulares. La curación espontánea es muy rara y, generalmente, el tratamiento es de por vida para mantener la remisión de la enfermedad (10). El manejo de la FP consiste en la combinación del tratamiento médico con el tratamiento dietético y, en algunos casos, también con el quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico

Aunque en un principio la FP se describió como un problema anatómico que requería la corrección quirúrgica, el tratamiento actual se basa en el manejo médico. El tratamiento quirúrgico se solía emplear para eliminar el tejido necrosado y el epitelio que recubre la fístula, con el objetivo de evitar recidivas, sin embargo, la probabilidad de éxito estaba comprendida entre el 48-97%, según el método empleado, con una tasa de recidiva del 70% aproximadamente (10). Las complicaciones quirúrgicas eran frecuentes; la estenosis se producía en hasta el 15% de los casos y la incontinencia fecal alcanzaba el 27% de los casos (10). Sin embargo, en un estudio se observó que al combinar el manejo médico con el tratamiento dietético y quirúrgico, se lograba la resolución de la FP en cerca del 88% de los casos; durante un año de seguimiento alrededor del 80% de los perros no presentó ningún signo clínico y el 20%

restante solo manifestó signos leves o intermitentes (13). En este estudio con 33 perros con FP se instauró inicialmente, durante 6 meses, un tratamiento médico con cefalexina, metronidazol y sulfasalazina, junto con una dieta a base de pescado blanco y patata. Después de dicho tratamiento se realizó la escisión quirúrgica en bloque de los trayectos fistulosos y una saculectomía bilateral. Tras la cirugía se continuó con la dieta. Ninguno de los perros presentó incontinencia fecal y la combinación del tratamiento médico y quirúrgico se asoció con menos complicaciones en general, en comparación con los resultados del tratamiento quirúrgico según otros estudios previos. No obstante, para la autora, el tratamiento médico de elección de la FP consiste en la inmunosupresión o inmunomodulación, al tener en cuenta la etiología de esta enfermedad, la elevada probabilidad de recidiva y las posibles complicaciones graves que se han descrito con el tratamiento quirúrgico en algunos casos. Sin embargo, si la FP se acompaña de saculitis o si existe comunicación entre un trayecto fistuloso y el saco anal (**Figuras 4 y 5**), y el tratamiento médico no es efectivo, puede ser necesario el tratamiento quirúrgico para extirpar el saco anal afectado. La autora muy pocas veces se ha encontrado con este escenario, pero, en caso de producirse, el riesgo de recidiva es elevado y generalmente es necesaria la saculectomía.

Tratamiento médico

Dada la posible implicación del sistema inmune en la etiología de la FP y su similitud con la enfermedad de Crohn del ser humano, el tratamiento principal de la FP se basa en el uso de inmunosupresores o inmunomoduladores. La FP es una enfermedad crónica de por vida en la que la primera fase de tratamiento es el tratamiento de inducción, cuyo objetivo es lograr la remisión completa o casi completa y el control de los signos clínicos. Después, tiene lugar la segunda fase de tratamiento, cuyo objetivo consiste en mantener el control de la enfermedad a largo plazo.



© Lindsay McKay

Figura 5. Tras el tratamiento médico todavía permanece un trayecto de drenaje en el saco anal izquierdo. Este es el mismo perro que el de la **Figura 2** y finalmente fue necesario realizar una saculectomía.

Los fármacos que se utilizan con más frecuencia en la fase de inducción son la ciclosporina [combinada o no con ketoconazol], los glucocorticoides, la azatioprina y el tacrolimus tópico. La autora no considera que el tratamiento único con prednisona a dosis inmunosupresoras (2 mg/kg cada 24 h inicialmente) sea el tratamiento de elección, puesto que en los estudios se ha observado que es poco eficiente; con prednisona se consiguió la completa resolución en el 33% de las FP y la resolución parcial en solo otro 33% [10]. También se ha utilizado la azatioprina como tratamiento inmunosupresor de la FP, pero según se ha indicado, el éxito logrado es moderado. Para que la azatioprina alcance una concentración adecuada en la sangre es necesario que transcurran varias semanas, por lo que se recomienda la administración simultánea de prednisona durante la fase de inducción. La dosis de inducción de la azatioprina es de 2 mg/kg cada 24 h hasta conseguir la remisión, después se administra cada 48 h y finalmente, a una dosis de mantenimiento de 1 mg/kg cada 48 h. Se ha descrito la remisión



“Aunque en un principio la FP se describió como un problema anatómico que requería la corrección quirúrgica, el tratamiento actual se basa en el manejo médico.”

Lindsay W. McKay

parcial en el 64% de 14 perros tratados con azatioprina y prednisona [14]. Si se utiliza azatioprina se debe realizar un seguimiento al paciente mediante pruebas laboratoriales, como el hemograma y la bioquímica, para vigilar la posible mielosupresión y la toxicidad hepática. En un estudio reciente se valoró el uso de micofenolato de mofetilo para el tratamiento de la FP en solo un perro. El micofenolato de mofetilo es un inmunosupresor de los linfocitos que se utiliza en el tratamiento de muchas enfermedades inmunomediadas, sin embargo, en dicho estudio no se consiguió la resolución tras 4 semanas de tratamiento [15].

El tratamiento médico de la FP con el que se obtienen mejores resultados, y el tratamiento de elección de la autora, es la ciclosporina. Este fármaco es un inhibidor de la calcineurina, y por tanto bloquea la transcripción de la IL-2 y evita la activación y proliferación de los linfocitos T. Se cree que esta acción inmunomoduladora permite tratar la posible disfunción inmunitaria de la FP [16]. En varios estudios en perros con FP se ha observado la resolución de los signos clínicos e incluso la remisión completa con la ciclosporina. Los signos clínicos se resolvieron en el 69-100% de los perros y la remisión completa en el 69-93% de los perros [17-20]. Sin embargo, en algunos de estos estudios se han descrito tasas de recidiva de aproximadamente el 50% al suspender el tratamiento con ciclosporina [17,20]. La posible etiología de base inmunomediada y la elevada probabilidad de recidiva avalan la necesidad de instaurar un tratamiento de mantenimiento continuado para el manejo de la FP. Si la ciclosporina se utiliza como único tratamiento, la dosis inicial es de 4-8 mg/kg cada 24 h hasta que las lesiones comiencen a remitir [11,21]. La mejoría clínica se puede observar en tan solo dos semanas de tratamiento [17]. Una vez que todas las lesiones estén remitiendo, se disminuye progresivamente la administración de ciclosporina hasta la pauta de mantenimiento. La autora prefiere mantener al principio la misma dosis y disminuir la frecuencia de administración. El objetivo final es retirar completamente la ciclosporina en unos 3-6 meses y dejar el tacrolimus como tratamiento de mantenimiento (**Recuadro 1**). Aunque algunos pacientes siguen necesitando la ciclosporina, la mayoría tolera una disminución en la pauta de administración. Actualmente no se recomienda realizar un seguimiento rutinario de los niveles de ciclosporina, puesto que no existe una correlación entre la concentración de ciclosporina y la eficacia del tratamiento de la FP [16]. Los efectos secundarios más frecuentes de la ciclosporina son los trastornos gastrointestinales (GI) (anorexia, vómitos, heces blandas o diarrea), y entre los efectos secundarios crónicos se incluyen la hiperplasia gingival y el hirsutismo. Aunque es raro, también se ha descrito la papilomatosis, las infecciones bacterianas o fúngicas atípicas y la dermatosis similar a la psoriasis.

Dado que la ciclosporina es un fármaco costoso y la mayoría de los perros afectados son de raza grande y necesitan una dosis más elevada, se puede utilizar ketoconazol para disminuir la dosis de la ciclosporina. El ketoconazol inhibe competitivamente a la enzima citocromo P450 3A, lo que prolonga la vida media de la ciclosporina y aumenta su concentración sérica [22]. Las pautas recomendadas para la administración conjunta de ciclosporina y ketoconazol incluyen dosis comprendidas entre 0,5 mg/kg cada 12 h y 5 mg/kg cada 24 h para la ciclosporina y dosis de 5-7,5 mg/kg

cada 12-24 h para el ketoconazol [11,22]. El tratamiento de elección de la autora para la fase de inducción consiste en la administración inicial de ciclosporina a razón de 2,5 mg/kg cada 24 h junto con ketoconazol a razón de 7,5 mg/kg cada 24 h. Se ha estimado que con estos protocolos combinados se consigue reducir el coste del tratamiento hasta un 70% sin afectar a la eficacia con respecto a la ciclosporina sola [21]. El ketoconazol también puede provocar trastornos GI y, en raras ocasiones, hepatotoxicidad, trombocitopenia o reacciones cutáneas, como el prurito y la alopecia.

El tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina tópicamente con una actividad inmunomoduladora similar a la de la ciclosporina. Se puede utilizar como único tratamiento en la FP leve (**Figura 1**). En un estudio en el que se utilizó el tacrolimus como único tratamiento, se observó una remisión clínica en el 50% de los perros, con una mejoría significativa en el 90% de los mismos. Sin embargo, tal y como suele suceder en la FP, al suspender el tratamiento la tasa de recidiva fue del 50% [23]. En otro estudio se evaluó la combinación de tacrolimus y prednisona junto con la administración de una dieta con proteína novel y un tratamiento corto con metronidazol. La FP se resolvió completamente en el 87% de los perros y durante el transcurso de 2 años no se produjo ninguna recidiva [24]. En ese estudio se utilizó como tratamiento de mantenimiento la aplicación de tacrolimus cada 1-7 días, la dieta con

Recuadro 1. Tratamiento que utiliza la autora para la fase de inducción con ciclosporina/ketoconazol/tacrolimus.

- **Tratamiento inicial;** comienza el tratamiento de inducción con ciclosporina (2,5 mg/kg cada 24 h) junto con ketoconazol (7,5 mg/kg cada 24 h). En caso de infección secundaria se administran antibióticos orales, p.ej., cefalexina (22-30 mg/kg cada 12 h). Se programa una revisión en 30 días.
- **1ª revisión;** se incorpora la aplicación de tacrolimus cada 12 h en las áreas afectadas. En caso de remisión se empieza a disminuir la ciclosporina y el ketoconazol. La dosis se mantiene, pero se reduce la frecuencia a 5 días a la semana (no se administra ni el miércoles ni el domingo). Si no hay remisión se mantiene la pauta inicial y se añade el tacrolimus. Se programa la siguiente revisión en 30 días.
- **2ª revisión;** si la FP continúa remitiendo, se sigue disminuyendo la frecuencia de administración oral de los fármacos a cada 48 h y se mantiene la aplicación de tacrolimus cada 12 h. Si la FP se ha controlado completamente se disminuye la pauta de administración tal y como se ha indicado antes. Si todavía no se observa la remisión, se considera aumentar un 25% la dosis de los fármacos orales. Se programa la siguiente revisión en 30 días.
- **3ª revisión;** si la FP sigue remitiendo se continúa disminuyendo la frecuencia de administración oral de los fármacos pasando de cada 48 h a dos veces a la semana y se mantiene la aplicación de tacrolimus cada 12 h. Se programa la siguiente revisión en 30 días.
- **4ª revisión;** si la FP sigue remitiendo se suspende la administración de medicación oral y se mantiene la aplicación de tacrolimus cada 12 h. Se programa la siguiente revisión en 30 días.
- **5ª revisión;** si la FP sigue remitiendo se disminuye la frecuencia de aplicación de tacrolimus a cada 24 h. Se programa la revisión en 30 días. Si la evolución continúa siendo buena se puede disminuir la aplicación de tacrolimus hasta la mínima frecuencia efectiva, que suele estar comprendida entre cada 24 h y una vez a la semana.



© Candace Sousa

Figura 6. Fístula perianal de moderada a grave con una pioderma mucocutánea concomitante.

proteína novel en el 73% de los perros y la administración intermitente o cada 48 h de prednisona en el 33% de los perros [24]. La autora considera que el tacrolimus puede ser útil para el tratamiento de la FP leve (comenzando con una aplicación de dos veces al día), pero también se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento a largo plazo con una aplicación cada 24-72 h con el fin de prevenir la reaparición de los signos clínicos y de la fístula. El tratamiento de mantenimiento se puede instaurar una vez que se empiecen a controlar los signos con el tratamiento inmunomodulador, como puede ser con la ciclosporina y el ketoconazol, y la región perianal esté preparada para que el propietario pueda aplicar el tratamiento tópico.

Se están desarrollando nuevos tratamientos para la FP. En medicina humana, recientemente se han realizado varios ensayos clínicos con células madre mesenquimales para el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante y los resultados obtenidos son prometedores. En un estudio piloto con 6 perros con FP refractaria se instauró un tratamiento mediante la inyección de células madre embrionarias humanas-células madre mesenquimales derivadas y se observó la resolución de las lesiones en todos los perros después de 3 meses, aunque a los 6 meses del tratamiento se produjo una recidiva en 2 perros [25]. Este tratamiento se encuentra en fase de investigación y todavía no está clínicamente disponible.

Tratamiento dietético

Dada la posible relación entre la FP, la colitis y la alergia alimentaria en algunos perros, la administración de una dieta de eliminación, ya sea con proteína novel o hidrolizada, puede ser útil en el manejo del paciente [11]. En un estudio retrospectivo en el que se evaluaron las reacciones adversas al alimento con signos dermatológicos se observó que el 100% de los perros afectados presentaba prurito y 3/16 tenía FP. Los 3 perros con FP eran de raza PA, por lo que este dato no se puede extrapolar a otras razas, pero es posible que en el PA exista una relación

entre la FP y la alergia alimentaria. Esta implicación de la alergia alimentaria en el desarrollo de la FP también se encuentra respaldada por el hecho de que la administración de una dieta con proteína novel redujo la tasa de recidiva tras realizar una escisión quirúrgica del tejido afectado y una saculectomía anal bilateral (13). La menor tasa de recidiva fue atribuida a la dieta con proteína novel. La autora suele recomendar la administración de una dieta con proteína novel durante la fase de mantenimiento, ya que los fármacos como la ciclosporina pueden causar trastornos digestivos y en dicha fase se administran menos medicamentos por vía oral. La autora, especialmente, intenta que el propietario realice una prueba de eliminación cuando el perro presenta otros signos de alergia alimentaria, como el prurito, o cuando las lesiones se agravan o vuelven a aparecer al disminuir la dosis de mantenimiento. Para realizar la prueba de eliminación, la autora recomienda utilizar una dieta con proteína novel o hidrolizada durante un mínimo de 8 semanas.

Tratamiento antibacteriano

Las infecciones bacterianas secundarias de la piel pueden ser frecuentes como consecuencia de la FP (Figura 6). El tratamiento para mantener limpia el área perianal también es útil para tratar y/o prevenir infecciones cutáneas bacterianas. Este tratamiento puede incluir el rasurado del exceso de pelo en la zona perianal, la aplicación tópica de antisépticos para limpiar dicha zona y la aplicación tópica de antibióticos. También puede ser necesaria, según la extensión de la infección, la administración oral de antibióticos. La autora prefiere utilizar la cefalexina (22-30 mg/kg cada 12 h) o la cefpodoxima (5-10 mg/kg cada 24 h) como tratamiento empírico, aunque el metronidazol (10-15 mg/kg cada 12h) o la amoxicilina-clavulánico (14,5-22 mg/kg cada 12 h) también son una buena opción. Si la infección no responde a los

antibióticos empíricos, es recomendable realizar un cultivo con antibiograma. La autora considera que también es útil la antibioterapia tópica adyuvante con mupirocina o sulfadiazina argéntica, siempre que el paciente tolere su aplicación.



BIBLIOGRAFÍA

- DeNovo RC, Bright RM. Recto-anal Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2000;1264-1266.
- Day MJ, Weaver BM. Pathology of surgically resected tissue from 305 cases of anal furunculosis in the dog. *J Small Anim Pract* 1992;33: 583-589.
- House A, Gregory SO, Catchpole B. Expression of cytokine mRNA in canine anal furunculosis lesions. *Vet Rec* 2003;153:354-358.
- Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, et al. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;102:1620-1627.
- Tivers MS, Catchpole B, Gregory S, et al. Interleukin-2 and interferon-gamma mRNA expression in canine anal furunculosis lesions and the effects of cyclosporine therapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2008;125:31-35.
- Matthews KA, Sukhiani HR. Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:1249-1253.
- Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep* 2015;7:44.
- Massey J, Short AD, Catchpole B, et al. Genetics of canine anal furunculosis. *Immunogenetics* 2014;66:311-324.
- Kennedy LJ, O'Neill T, House A, et al. Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 2007;71:51-56.
- Patterson AP and Campbell KL. Managing anal furunculosis in dogs. *Comp Cont Educ Practicing Vet* 2005;27:339-355.
- Proverbio D, Perego R, Spada E, et al. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 2010;51:370-374.
- Jamieson PM, Simpson JW, Kirby BM, et al. Association between anal furunculosis and colitis in the dog: preliminary observations. *J Small Anim Pract* 2002;43:109-114.
- Lombardi RL and Marino DJ. Long-term evaluation of canine perianal fistula disease treated with exclusive fish and potato diet and surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc* 2008;44:302-307.
- Harkin KR, Phillips D, Wilkerson M. Evaluation of azathioprine on lesion severity and lymphocyte blastogenesis in dogs with perianal fistulas. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007;43:21-26.
- Ackermann AL, May ER, Frank LA. Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin diseases in 14 dogs. *Vet Dermatol* 2017;28:195-199.
- Guagère E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporine A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet Dermatol* 2004;15:61-74.
- Klein A, Deneuche A, Fayolle P, et al. Preoperative immunosuppressive therapy and surgery as a treatment for anal furunculosis. *Vet Surg* 2006;35:759-768.
- Mouatt JG. Cyclosporine and ketoconazole interaction for treatment of perianal fistulas in dogs. *Aust Vet J* 2002;80:207-211.
- Patricelli AJ, Hardie RJ, McNulty JF. Cyclosporine and ketoconazole for the treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1009-1016.
- Doust R, Griffith LK, Sullivan M. Evaluation of once-daily treatment with cyclosporine for anal furunculosis in dogs. *Vet Rec* 2003;152:225-229.
- Hardie RJ, Gregory SP, Tomlin J, et al. Cyclosporine treatment of anal furunculosis in 26 dogs. *J Small Anim Pract* 2005;46:3-9.
- O'Neill T, Edwards GA, Holloway S. Efficacy of combined cyclosporine A and ketoconazole treatment of anal furunculosis. *J Small Anim Pract* 2004;45:238-243.
- Misseghers BS, Binnington AG, Mathews KA. Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs. *Can Vet J* 2000;41:623-627.
- Stanley B and Hauptman J. Long-term prospective evaluation of topically applied 0.1% tacrolimus ointment for treatment of perianal sinuses in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009;235:397-404.
- Ferrer L, Kimbrel EA, Lam A, et al. Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells: a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regen Med* 2016;11:33-43.



CONCLUSIÓN

La fístula perianal es una enfermedad crónica, potencialmente debilitante, que tradicionalmente se ha considerado difícil de manejar y con una elevada tasa de recidiva por lo que muchas veces el pronóstico era reservado. Sin embargo, actualmente se conoce mejor su etiología inmunomediada, lo que ha permitido utilizar tratamientos efectivos y comprender la necesidad de tratamientos a largo plazo para mantener la enfermedad en remisión. El tratamiento de elección de la autora es la ciclosporina, generalmente combinada con ketoconazol, y en la fase de mantenimiento incorpora el tacrolimus para disminuir el riesgo de recidiva. Si el saco anal se encuentra afectado de manera persistente, puede ser necesaria una saculectomía bilateral una vez instaurado el tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador. También se debe considerar el papel de la alergia alimentaria y la necesidad de realizar una prueba de eliminación como parte del manejo de esta enfermedad.

EL SÍNDROME DE TOM Y JERRY

Actualmente, la aproximación clínica de las convulsiones en el gato se basa en gran medida en lo que conocemos de la epilepsia canina. Sin embargo, recientes evidencias sugieren que esta extrapolación simplifica demasiado y, posiblemente, conduce a error. Así lo demuestran Mark Lowrie y Laurent Garosi en este artículo sobre un trastorno específico del gato.

Mark Lowrie,

MA, VetMB, MVM, Dipl. ECVN, MRCVS, Hospital Veterinario Dovecote, Castle Donington, Derby, RU

El Dr. Lowrie se licenció por la Universidad de Cambridge y es Diplomado europeo y un especialista reconocido por el RCVS en Neurología Veterinaria. Posee el grado de Máster sobre la meningitis arteritis que responde a los esteroides en el perro y tiene un interés especial por las contracciones musculares involuntarias, la epilepsia refleja, la enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central y la neurología felina. Actualmente es el Director Clínico de una clínica veterinaria de referencia.



Laurent Garosi,

DVM, Dipl. ECVN, MRCVS, Especialistas Veterinarios Davies, Higham Gobion, Hitchin, RU

El Dr. Garosi se licenció en 1996 por la Facultad de Veterinaria de Toulouse y es Diplomado europeo y un especialista reconocido por el RCVS en Neurología Veterinaria. Actualmente es Jefe del servicio de Neurología y Neurocirugía en un hospital de referencia privado, en donde creó, en el 2012, el primer servicio europeo específico de Neurología Felina. Sus principales áreas de interés de investigación clínica son las enfermedades cerebrovasculares, los procedimientos neuroquirúrgicos complejos, las técnicas de neuroimagen y la neurología felina.

PUNTOS CLAVE



●○○○ Introducción

Muchas veces, los datos de los trastornos felinos se han extrapolado de la información obtenida en perros con trastornos similares. El mejor ejemplo lo podemos encontrar en los trastornos convulsivos del gato, en los que el tratamiento y el manejo son un reflejo de lo que se considera apropiado en el perro con epilepsia. Sin embargo, durante esta última década, se han realizado más investigaciones sobre los trastornos convulsivos específicos del gato, entre los que se incluyen las convulsiones audiogénicas reflejas felinas (FARS, por sus siglas en inglés), coloquialmente conocidas como "Síndrome de Tom y Jerry" en alusión a la serie

infantil de dibujos animados. El reconocimiento de este trastorno puede hacer que en un futuro cambien ciertos aspectos del manejo de la epilepsia en los animales de compañía. En este artículo se describen las FARS, así como el contexto de la epilepsia felina en el que se encuentran.

●●○○ Clasificación de las convulsiones

La epilepsia se define como la presentación crónica y recurrente de convulsiones, por lo que se trata

de un grupo de trastornos heterogéneos más que de una única enfermedad (1). Tradicionalmente, las convulsiones se clasifican según la etiología o el tipo de convulsión (semiología).

Según la etiología

Las convulsiones se pueden clasificar en tres grupos según su etiología: epilepsia idiopática (primaria), epilepsia sintomática (o secundaria) y convulsiones reactivas (2). La epilepsia sintomática es un término utilizado para describir a las convulsiones cuya causa es una lesión estructural intracraneal identificable (p. ej., un tumor intracraneal [Figura 1], una enfermedad inflamatoria o infecciosa cerebral o una malformación intracraneal congénita como la hidrocefalia). Las convulsiones reactivas surgen como una reacción del cerebro normal ante una alteración sistémica de tipo tóxico o metabólico. Una vez que la alteración tóxica o metabólica se normaliza, el gato no vuelve a presentar más episodios de convulsiones y, por este motivo, no se considera que las convulsiones reactivas sean un tipo de epilepsia. La epilepsia idiopática (o primaria) es el término que se reserva para las convulsiones recurrentes y crónicas sin una anomalía subyacente identificable. En los primeros estudios realizados en gatos con convulsiones recurrentes se observó que en el 87% de los casos se podía identificar una causa, aunque en dichos estudios el criterio de inclusión excluía a los gatos con convulsiones parciales relacionadas con una epilepsia primaria (3). Actualmente, esta cifra se cuestiona ya que se han realizado estudios más amplios en los que se ha demostrado que el porcentaje de gatos epilépticos con convulsiones reactivas o estructurales es mucho menor y gira en torno al 10% (4).

Según la semiología

La clasificación semiológica se basa en la idea ampliamente aceptada de que las convulsiones pueden ser generalizadas o localizadas (5).

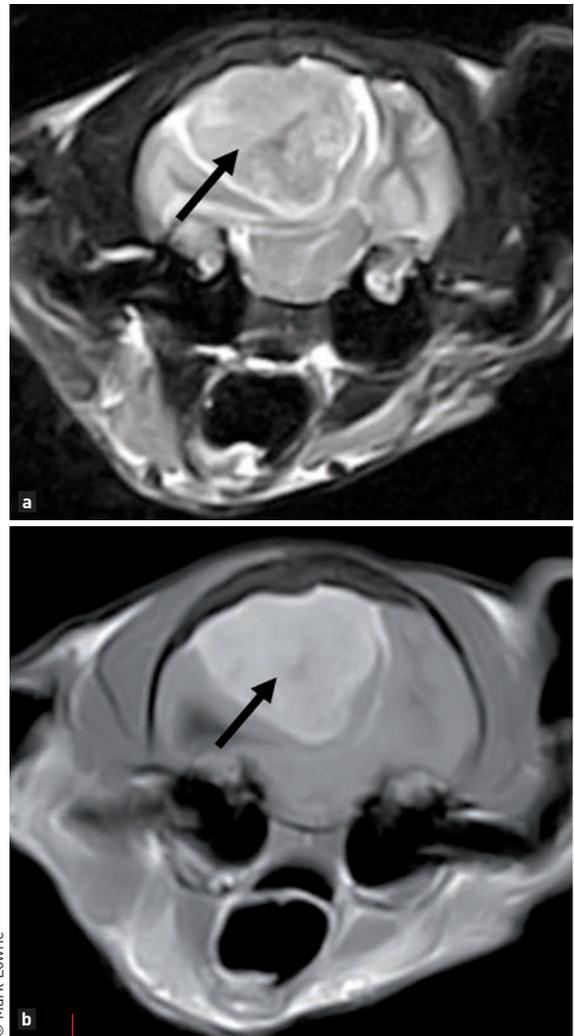
- i) Se considera que una **convulsión es generalizada** cuando se inicia en ambos hemisferios del cerebro (aunque no necesariamente en toda la corteza).



“Las convulsiones audiogénicas reflejas felinas (FARS) constituyen un trastorno actualmente reconocido que puede hacer que en un futuro cambien ciertos aspectos del manejo de la epilepsia en los animales de compañía.”

Mark Lowrie

- Las **convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTCG)** son las convulsiones generalizadas más frecuentes y son relativamente sencillas de reconocer clínicamente. El gato se cae repentinamente al suelo y pierde la consciencia, se observan movimientos de masticación o de mordida, sale espuma por la boca, las extremidades se mueven pedaleando y, a veces, se produce emisión de orina o de heces. Normalmente, las convulsiones no duran más de unos minutos.
- Las **convulsiones mioclónicas generalizadas** son, por definición, convulsiones generalizadas en las que están involucrados ambos hemisferios cerebrales y existe pérdida de consciencia. Sin embargo, estas convulsiones suelen ser tan breves que es imposible valorar de forma objetiva el nivel de consciencia, por lo que un episodio puede transcurrir sin que se



© Mark Lowrie

Figura 1. Los tumores intracraneales se manifiestan a menudo con convulsiones en el gato. En estas imágenes transversales post-contraste potenciadas en T2 (a) y en T1 (b) del cerebro, obtenidas al nivel de la bula timpánica de un gato de 12 años, se puede observar una gran masa extradural (flecha) en el prosencéfalo. La masa tumoral es isointensa con respecto a la sustancia gris en T2, pero en T1 es hipertensa y con un realce de contraste homogéneo. Las características de las imágenes son compatibles con un meningioma.

aprecie la pérdida de consciencia. Las convulsiones mioclónicas son contracciones involuntarias repentinas, breves, similares a las del shock; parece como si el gato recibiera una descarga eléctrica (6).

- La **ausencia de convulsiones generalizadas** describe a los episodios en los que el gato, de forma transitoria, pierde la noción de lo que le rodea y se queda con la mirada perdida sin responder a estímulos, como cuando su propietario le llama por su nombre (7). También se conocen como “pequeño mal”.
- ii) Se cree que la **convulsión localizada** o parcial, se inicia en un área específica del cerebro limitada a un hemisferio. Las convulsiones localizadas se pueden extender en el mismo hemisferio o hacia áreas del otro hemisferio, con lo que se convertirían en convulsiones generalizadas tónico-clónicas. Estas convulsiones se clasifican a su vez en “simples” o “complejas” en función de la valoración subjetiva del estado de consciencia:

- En las **convulsiones parciales simples** no hay alteración de la consciencia y se observan signos motores localizados asimétricos, como los espasmos faciales.
- En las **convulsiones parciales complejas** existe cierto grado de deterioro del estado mental. En el gato se reconocen dos tipos de estas convulsiones. Un tipo son las denominadas convulsiones orofaciales, cuyas características son las propias de un trastorno del hipocampo y se pueden evidenciar en la resonancia magnética (RM) y mediante serología (con la confirmación de anticuerpos contra el complejo de canales de potasio dependientes de voltaje) (8). Este tipo es similar, en bastantes aspectos, a la encefalitis límbica del ser humano. El otro tipo hace referencia a las convulsiones psicomotoras, que son convulsiones “comportamentales”, en las que está involucrado el sistema límbico. El gato puede mostrar irritación y agresividad sin provocación, así como cazar moscas inexistentes, correr en círculos, lamer el suelo, vocalizar, perseguir su cola o mirar al cielo, etc. (9). Algunos autores engloban en esta categoría al síndrome de hiperestesia felino. Las convulsiones psicomotoras suscitan cierta controversia, puesto que pueden representar una forma del trastorno obsesivo compulsivo. Sin embargo, no hay pruebas sólidas que apoyen o refuten esta opinión.

●●● Epilepsia refleja

En la epilepsia refleja las convulsiones pueden estar provocadas por estímulos como la luz, el ruido o el tacto (10). Los gatos con epilepsia refleja pura presentan convulsiones prácticamente solo como respuesta a estímulos específicos, aunque también pueden presentar convulsiones espontáneas (11). Tanto en el perro como en el gato, se ha descrito la epilepsia audiogénica y la epilepsia fotosensible (7,12-14). Este tipo de epilepsia sigue siendo relativamente raro, pero en caso de presentarse es importante reconocerlo, puesto que las convulsiones reflejas muchas veces se tratan con fármacos diferentes a los de las convulsiones espontáneas. Las FARS es un trastorno cada vez más reconocido y es más frecuente de lo que en un principio se pensaba (7).



“El tipo de convulsión más frecuente en gatos con FARS es la generalizada mioclónica. Puede repetirse con frecuencia y en muchos gatos se ha indicado la presencia de 10 o más crisis al día.”

Laurent Garosi

●●● Características de las FARS

Las FARS son un trastorno de los gatos de edad avanzada que se manifiesta con convulsiones generalizadas mioclónicas y, ocasionalmente, tónico-clónicas. Existen características clave del fenotipo que permiten realizar el diagnóstico de FARS.

Tipo de convulsión

El tipo de convulsión más frecuente en gatos con FARS es la convulsión generalizada mioclónica. Estas convulsiones pueden repetirse con frecuencia y en muchos gatos se ha indicado la presencia de 10 o más crisis al día. Aunque la mayoría de los episodios se desencadenan por el ruido, no se debe considerar que este sea un criterio estricto para el diagnóstico. También se pueden observar, aunque con menos frecuencia, convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTCG). Las CTCG pueden producirse como consecuencia de convulsiones mioclónicas en racha inducidas por el ruido o pueden presentarse espontáneamente, de manera discreta y sin ningún desencadenante evidente. Un tipo de episodio menos frecuente es el de la ausencia de convulsiones generalizadas, con una prevalencia del 6% en pacientes con FARS (7).

Reseña

Las FARS suelen presentarse en gatos de edad bastante avanzada, de más de 10 años, con una edad media de aparición de 15 años (7). El hecho de que la presentación sea geriátrica es importante, ya que refleja la posible naturaleza degenerativa de este trastorno. Aunque cualquier raza felina puede presentar FARS, parece existir una predisposición en el Sagrado de Birmania, ya que es la raza afectada en 1 de cada 3 gatos con este trastorno (Figura 2). Además, se ha observado que, hasta la fecha, todos los Sagrados de Birmania que desarrollan FARS son de la variedad azul *point* o *seal point* (con los extremos de las patas gris azulado o marrón oscuro, respectivamente). No se ha observado predisposición sexual.

© Mark Lowrie



Figura 2. Tanto los gatos de raza como los gatos comunes pueden presentar FARS, pero el Sagrado de Birmania está sobrerrepresentado entre las razas afectadas. Las FARS afectan principalmente a gatos de edad avanzada. La edad media de aparición de la primera crisis convulsiva es de 15 años, con un intervalo comprendido entre los 10 y 19 años.

© Mark Lowrie



Figura 3. Gato doméstico de pelo corto que presenta frecuentes (diarias) convulsiones mioclónicas y, ocasionalmente, convulsiones tónico-clónicas generalizadas como consecuencia de las FARS. Todas las convulsiones están desencadenadas por determinados sonidos y evitarlos ha contribuido a reducir la frecuencia de los episodios, aunque no se han conseguido eliminar completamente dada la sensibilidad de este gato al ruido en general.

Signos clínicos

En los gatos con FARS también se ha indicado la presencia de signos clínicos diferentes a las convulsiones, aunque estos suelen aparecer después de transcurrir dos o más años desde la primera crisis. Los signos clínicos incluyen la paresia, la ataxia, la depresión, la pérdida de peso, el rechazo a saltar, la pérdida de comportamientos aprendidos y la postura de *head pressing* (presionar la pared con la cabeza). Otra característica a destacar es que hasta un 50% de los gatos con FARS son sordos [7]. Este hecho paradójico actualmente no tiene explicación.

Ruidos desencadenantes

Los ruidos que provocan estas convulsiones tienden a ser agudos y relativamente suaves, como el sonido de teclear el ordenador o clicar el ratón, el de arrugar un papel o una bolsa de plástico, el de los cubiertos al

comer o preparar comida en un plato de cerámica, el de arrugar un papel y el del tintineo de llaves. Incluso también se han descrito ruidos desencadenantes menos frecuentes, como el de caminar descalzo o con zapatos que rechinan en un suelo de madera, y el del grito breve y agudo de un niño pequeño. Se ha observado que cuando el ruido aumenta de volumen, también aumenta la gravedad de las convulsiones. El sonido persistente puede dar lugar a la aparición de convulsiones mioclónicas repetidas, que a veces desembocan en CTCG (**Figura 3**). Este fenómeno se conoce como *kindling* audiogénico, en el que pequeños estímulos de sonido muy repetitivos terminan produciendo, con el paso del tiempo, una respuesta de mayor magnitud, en este caso CTCG. Las convulsiones desencadenadas por sonidos repetitivos (es decir, el efecto *kindling* audiogénico) inducen la transferencia gradual de la actividad epiléptica del tronco encefálico (convulsiones mioclónicas) a estructuras

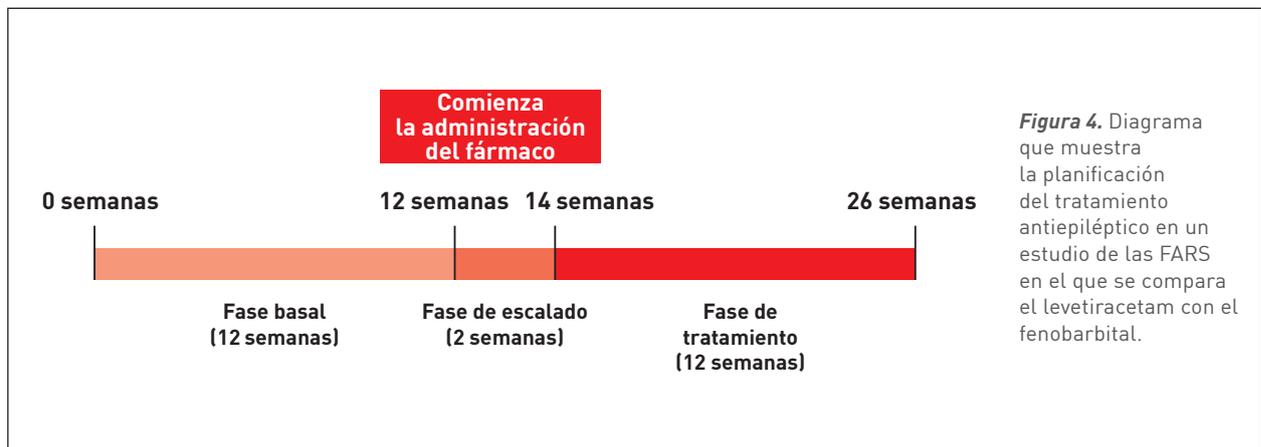


Figura 4. Diagrama que muestra la planificación del tratamiento antiepiléptico en un estudio de las FARS en el que se compara el levetiracetam con el fenobarbital.

© Mark Lowrie

Tabla 1. Eficacia del levetiracetam y del fenobarbital en el manejo de las convulsiones audiogénicas reflejas mioclónicas del gato (15).

	Grupo con levetiracetam	Grupo con fenobarbital	Valor p
Número de gatos que alcanzan \geq 50% de reducción en el número de días a la semana con convulsiones mioclónicas	28 (100%)	1 (3%)	< 0,001
Media del % de reducción en el número de días a la semana con convulsiones mioclónicas	98,8 (\pm 4,7)	2,8 (\pm 23,3)	< 0,001
Número de gatos libres de convulsiones mioclónicas	14 (50%)	0 (0)	< 0,001
Media del % de aumento en el número de días sin convulsiones	95,7 (\pm 8,8)	-57 (\pm 54,5)	< 0,001

prosencefálicas (convulsiones tónico-clónicas generalizadas), y esto puede acompañarse de cambios en el comportamiento del gato (7). El término “convulsión del tronco encefálico” se utiliza para describir a las convulsiones que se inician en el tronco encefálico y se propagan hacia estructuras límbicas, lo que da lugar a una presentación más clásica de convulsiones del tronco encefálico que resulta más familiar para la mayoría de los veterinarios (7).

Tratamiento

En medicina veterinaria, según los pocos estudios publicados, parece que el tratamiento de las mioclonías tiene un éxito limitado y este es un hallazgo que refleja la situación en medicina humana. En un estudio reciente se demostró que el levetiracetam reducía la frecuencia de convulsiones mioclónicas en más de un 50%, mientras que el fenobarbital apenas tenía efecto en el manejo de estas convulsiones en gatos con FARS (15). A 57 gatos con FARS se les administró fenobarbital (n=29) a razón de 3-5 mg/kg cada 12 h o levetiracetam (n=28) a razón de 20-25 mg/kg cada 8 h. Según el

CONCLUSIÓN

En el gato de edad avanzada es posible no prestar suficiente atención a las convulsiones mioclónicas puesto que es un hallazgo asociado a la edad que no tiene cura. Las investigaciones sugieren que este trastorno se puede manejar fácilmente con levetiracetam, aunque el pronóstico a largo plazo es reservado, ya que con los años las FARS suelen progresar lentamente dando lugar a signos clínicos de lesión en el prosencefalo. Se espera que, cuando se investigue más sobre las FARS, los veterinarios tengan un mayor conocimiento sobre este síndrome y su tratamiento.

criterio de inclusión, los gatos debían haber presentado al menos 12 días de convulsiones mioclónicas en un periodo de 12 semanas antes de administrar el nuevo tratamiento antiepiléptico. El seguimiento del tratamiento fue de 12 semanas de duración (Figura 4) y los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1. Se encontró que en todos los pacientes con levetiracetam se produjo una reducción del 50% en el número de días con convulsiones mioclónicas, mientras que en el grupo con fenobarbital solo el 3% mostró una respuesta similar. En el 50% de los gatos tratados con levetiracetam no se observaron más convulsiones mioclónicas, mientras que todos los gatos con fenobarbital continuaron presentando episodios de convulsiones mioclónicas. Este estudio respalda firmemente el uso del levetiracetam para las convulsiones mioclónicas y este hallazgo es similar al de estudios realizados en personas con epilepsia mioclónica. También es posible que el levetiracetam se pueda utilizar para prevenir el *kindling* audiogénico y, por tanto, pueda retrasar, e incluso evitar, la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se necesitan más estudios para demostrarlo(15).



BIBLIOGRAFÍA

- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-1218.
- Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;26:141-150.
- Quesnel AD, Parent JM, McDonell W, et al. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:65-71.
- Raimondi F, Shihab N, Gutierrez-Quintana R, et al. Magnetic resonance imaging findings in epileptic cats with a normal interictal neurological examination: 188 cases. *Vet Rec* 2017. doi: 10.1136/vr.104142.
- Parent JM, Quesnel AD. Seizures in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26: 811-825.
- Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: myoclonus and mytonia. *J Vet Int Med* 2017;31(4):979-987.
- Lowrie M, Bessant C, Harvey RJ, et al. Audiogenic reflex seizures in cats. *J Feline Med Surg* 2016;18:328-336.
- Pakozdy A, Halasz P, Klang A, et al. Suspected limbic encephalitis and seizure in cats associated with voltage-gated potassium channel (VGKC) complex antibody. *J Vet Intern Med* 2013;27:212-214.
- Berendt M, Gredal H, Alving J, et al. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res* 2004;61:167-173.
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. In: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxford, Bladon Medical Publishing 2005;497-532.
- Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005;307:81.
- Shell L, Scariano R, Rishniw M. Features of stimulus-specific seizures in dogs with reflex epilepsy: 43 cases (2000-2014). *J Am Vet Med Assoc* 2017;250:75-78.
- Wielander F, Sarviaho R, James F, et al. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:2669-2674.
- Lowrie M, Thomson S, Bessant C, et al. Levetiracetam in the management of feline audiogenic reflex seizures: a randomised, controlled, open-label study. *J Feline Med Surg* 2017;19:200-206.

TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL ERITROCITO

En la actualidad se conocen nuevos defectos hereditarios del eritrocito en el perro y el gato y, gracias a investigaciones recientes, disponemos de gran cantidad de información nueva. Urs Giger nos presenta una visión general de la situación actual y nos ofrece algunas claves para el diagnóstico y el manejo de estos trastornos.

PUNTOS CLAVE



Introducción

La anemia es uno de los signos clínicos más frecuentes de los animales de compañía y es un hallazgo común en los análisis de sangre. Aunque las principales causas de anemia son los trastornos adquiridos (como infecciones, trastornos inmunitarios, toxicidad, sangrado y fallo orgánico crónico), los trastornos hereditarios del eritrocito que cursan con anemia están ganando cada vez más relevancia en la clínica veterinaria. En los animales de compañía se han descrito varios defectos hereditarios del eritrocito, lo que ha generado gran cantidad de información nueva, como por ejemplo, las bases moleculares de algunos trastornos, y se ha facilitado la obtención de un diagnóstico específico [1,2]. A pesar de que estos trastornos son relativamente frecuentes y ampliamente reconocidos en ciertas razas, muchas veces no se tienen en consideración hasta que el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas o infecciosas fracasa, o cuando la anemia persiste o recidiva. Este breve resumen se centra en las particularidades de los eritrocitos y en los aspectos clave del diagnóstico y tratamiento de los defectos hereditarios del eritrocito en el perro y el gato.

El eritrocito canino y felino

Aunque entre los diferentes mamíferos las principales características estructurales y funcionales de los eritrocitos son similares, existen notables diferencias entre el eritrocito del perro y el del gato. Los eritrocitos del gato son mucho más pequeños que los del perro y, por este motivo, es muy difícil identificar esferocitos en el gato. Sin embargo, el perro y el gato presentan la misma concentración de hemoglobina en el eritrocito (concentración de hemoglobina corpuscular media,

CHCM). Cabe destacar que existen algunas variaciones intrínsecas a la raza; por ejemplo, mientras que en muchos ejemplares de Akita se observa una microcitosis eritrocitaria, en el Caniche Miniatura se observa una macrocitosis. La vida media del eritrocito del perro es similar a la del ser humano (100-120 días), pero la del gato es de solo 70-75 días.

Los eritrocitos del perro y el gato carecen de núcleo y mitocondrias. Su metabolismo es limitado y especializado, lo que facilita su supervivencia en la circulación y el transporte adecuado de oxígeno. Obtienen energía casi exclusivamente de la glucólisis anaerobia (vía de Embden-Meyerhof). En el ciclo de la hexosa monofosfato se produce la reducción de los nucleótidos de piridina y glutatión, que participan en la degradación de oxidantes, por lo que evitan la lesión de membranas celulares y la desnaturalización de la hemoglobina (oxidación). Además, la metahemoglobina o el sistema citocromo-b5 reductasa reduce el hierro del grupo hemo y convierte la forma férrica (Fe³⁺) en ferrosa (Fe²⁺); la hemoglobina reducida es la única que puede captar y transportar el oxígeno. La vía de Rapoport-Luebering es la responsable de la síntesis de 2,3-difosfoglicerato (DPG), lo que influye en la afinidad de la hemoglobina canina (no de la felina) por el oxígeno. De hecho, la concentración de DPG en el perro es similar a la del ser humano, pero en el gato es mucho menor.

Aparentemente, el perro y el gato poseen hemoglobina embrionaria, pero no tienen hemoglobina fetal. En el perro solo se ha identificado un tipo de hemoglobina adulta, excepto en las razas japonesas, que presentan dos tipos de hemoglobina (HbA y HbB). No obstante, son necesarios más estudios sobre la hemoglobina canina para conocer sus características. En el gato se ha identificado una α -globina y al menos 6 β -globinas diferentes, y como cada gato puede



Urs Giger,

Dr. med. vet., MS, PD, Dipl. ACVIM-SA, Dipl. ECVIM-CA, Dipl. ECVCP, Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, PA, EE. UU.

El profesor Giger es licenciado en Veterinaria por la Universidad de Zúrich. Tras completar una residencia en la Universidad de Florida se trasladó a la Universidad de Pensilvania, donde actualmente es responsable de la Cátedra Charlotte Newton Sheppard. Es Diplomado en Medicina Interna por el Colegio Europeo y por el Colegio Americano y también es Diplomado en Patología Clínica por el Colegio Europeo. El Dr. Giger es Presidente del Comité de Enfermedades Hereditarias de la WSAVA y cuenta, entre otros galardones, con el Premio Internacional de la WSAVA para el Logro Científico, el Premio Internacional Bourgelat de la BSAVA y el Premio a la Excelencia en la Investigación Felina de la AVMA.

tener de 1 a 4 β -globinas diferentes, son muchos los patrones de hemoglobina que se han reconocido.

La membrana del eritrocito consiste en una bicapa lipídica unida a la membrana del citoesqueleto, lo que confiere a la célula una forma discoidal y facilita su deformación para que pueda pasar por los capilares. Existen diversas glicoproteínas transmembrana que funcionan como receptores o transportadores. Los eritrocitos del perro (excepto los eritrocitos de algunas razas japonesas) y del gato pierden la bomba Na^+/K^+ -ATPasa debido a la proteólisis que tiene lugar en la médula ósea durante el proceso de maduración tardía. Por tanto, las concentraciones de sodio y potasio del eritrocito son similares a las concentraciones séricas. Debido a esto, cuando se produce una hemólisis intravascular o cuando se almacena sangre entera (sin separar) coagulada, no se suele desarrollar hiperpotasemia, a menos que se produzca la lisis de los reticulocitos o se trate de un perro de raza japonesa. De hecho, como los eritrocitos del Akita son "permeables" *in vitro*, en esta raza se puede observar pseudohiperpotasemia cuando las muestras de sangre coagulada no se separan inmediatamente, pero esto es clínicamente irrelevante (**Recuadro 1**). Por último, se ha observado que los eritrocitos del perro son extraordinariamente frágiles en condiciones alcalinas, en comparación con los eritrocitos del gato y de otras especies, lo que posiblemente se deba a la entrada facilitada de calcio en esas condiciones. Esta sensibilidad al pH puede explicar la tendencia del eritrocito canino a la lisis cuando las muestras de sangre se encuentran en tubos de recolección destapados y también explica el desarrollo de las crisis hemolíticas en perros con deficiencia de fosfofructoquinasa.



Grupos sanguíneos

En la membrana del eritrocito también se encuentran diversos antígenos del grupo sanguíneo. El grupo sanguíneo se puede determinar en el laboratorio o en la propia clínica mediante kits comerciales (3). Los perros

Recuadro 1. Los eritrocitos del Akita son "permeables" *in vitro* y el análisis de una muestra de sangre puede mostrar microcitosis y pseudohiperpotasemia, como los resultados que se exponen. Esto ocurre cuando nada más obtener la muestra no se separa el suero. Clínicamente es irrelevante.

Parámetro	Valor	Rango de referencia normal
Hematocrito	48%	37-55%
Hb	16g/dL	12-18 g/dl
VCM	52 fl	60-77 fl
CMHC	33%	32-36%
Sodio	148 mmol/L	146-156 mmol/l
Potasio	9 mmol/L	3,8-5,6 mmol/l

pueden desarrollar aloanticuerpos frente a un determinado antígeno del grupo sanguíneo que no poseen cuando previamente se han sensibilizado a dicho antígeno por una transfusión. Los aloanticuerpos pueden ser los responsables de las reacciones hemolíticas agudas a la transfusión. Los perros tienen más de 12 sistemas de grupos sanguíneos, de los cuales el grupo *DEA1* es el más importante. Los perros pueden ser *DEA 1-* o *DEA 1+* de débil a fuerte. El donante ideal para las transfusiones sanguíneas es el individuo del grupo *DEA1-*, puesto que no sensibilizará a un receptor *DEA1-*, aunque un perro *DEA 1+* puede donar a un receptor *DEA 1+*. Existen otros grupos sanguíneos importantes desde el punto de vista clínico, como el *DEA 4+* (el 99,9% de los perros son *DEA 4+*) y el *Dal* (en el Dálmata, Doberman Pinscher, Shi Tzu y Lhasa Apso) (4-6). Es recomendable tipificar siempre el grupo *DEA* del donante y del receptor, así como realizar pruebas cruzadas al receptor, cuatro días después de la primera transfusión, en caso de que sea necesario realizar otra transfusión. Aunque se ha identificado un marcador genético para el grupo *DEA1*, actualmente, no se dispone de ninguna prueba de ADN.

En el gato, el sistema del grupo sanguíneo *AB*, con los tipos *A*, *B* y *AB*, se reconoce ampliamente, puesto que está asociado a la presencia de aloanticuerpos naturales, con las consecuentes reacciones hemolíticas agudas a la transfusión y la isoeritrolisis neonatal (gatitos del tipo *A* o *AB* nacidos de madres del tipo *B*) sin sensibilización previa. Por este motivo, se debe tipificar siempre al paciente y al donante (o, en su caso, a la gata reproductora). El tipo *B* y el tipo *AB* se deben confirmar realizando más pruebas (para verificar la fuerte presencia de anticuerpos anti-*A* en el plasma o el suero de cualquier gato del tipo *B* mayor de 3 meses). Además, actualmente se reconocen en el gato otros grupos sanguíneos, como el antígeno *Mik*. Estos antígenos pueden generar aloanticuerpos sin una sensibilización previa, en cuyo caso las pruebas cruzadas darán un resultado de incompatibilidad, y serían responsables de reacciones hemolíticas agudas al realizar una transfusión. Por tanto, se deben realizar pruebas cruzadas previamente a una transfusión, así como tipificar el grupo sanguíneo. El tipo *AB* es relativamente raro, pero se encuentra con frecuencia en el Ragdoll. Recientemente se han desarrollado pruebas de ADN para diferenciar los grupos *A*, *B* y *AB*.



Clasificación de los defectos del eritrocito

Los defectos hereditarios del eritrocito constituyen un gran grupo clínicamente heterogéneo de enfermedades.

Tabla 1. Clasificación de los principales defectos eritrocitarios.

Anomalías relacionadas con la hemoglobina	
Deficiencia de metahemoglobina reductasa	Varias razas de perros, de gatos y el gato doméstico de pelo corto – los principales hallazgos clínicos son la cianosis y la eritrocitosis, más que la anemia
Porfirias	Gatos de varias razas y gato doméstico de pelo corto – se observa eritrodoncia
Anomalías de membrana	
Microcitosis	Akita Inu y Shiba Inu – sin relevancia clínica
Macrocitosis	Caniche Miniatura – sin relevancia clínica
Esferocitosis	Golden Retriever y, ocasionalmente, otras razas – se desarrolla una anemia leve
Estomatocitosis	Alaska Malamute (con condrodisplasia), Schnauzer Miniatura y Mediano – se desarrolla una anemia leve
Eliptocitosis	Rara en perros – se desarrolla una anemia leve
Fragilidad osmótica	Doméstico de pelo corto y varias razas; rara en perros – se desarrolla una anemia intermitente y esplenomegalia
Eritroenzimopatías	
Deficiencia de la piruvato quinasa (PK)	Muchas razas caninas – se desarrolla anemia crónica con osteoesclerosis. Abisinio y otras razas – se desarrolla una anemia intermitente
Deficiencia de la fosfofructoquinasa (PFK)	Springer Spaniel Inglés y con menos frecuencia en el Cocker Spaniel, el Whippet, el Spaniel Alemán – se puede desarrollar anemia intermitente con pigmenturia después del ejercicio, exposición al calor, jadeo, ladridos
Eritropoyesis reducida	
Malabsorción hereditaria de cobalamina	Pastor Australiano, Beagle, Border Collie, Schnauzer Gigante, Komondor – los signos clínicos incluyen pancitopenia, retraso del crecimiento, aciduria metilmalónica por deficiencia en cobalamina
Anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA)	Cocker Spaniel – se observan eritrocitos microcíticos, aunque no se desarrolla anemia en todos los casos

Si bien cada uno de estos trastornos se observa en raras ocasiones, algunas deficiencias enzimáticas son frecuentes en determinadas razas (**Tabla 1**). La herencia de estos trastornos es autosómica recesiva, excepto la porfiria felina y la esferocitosis, que pueden heredarse como rasgo autosómico dominante o recesivo. Aunque el grado de caracterización de estos trastornos es variable, muchos de ellos parecen ser homólogos a los del ser humano. Los trastornos eritrocitarios se pueden clasificar en 4 grupos: **(i)** defectos del grupo hemo y hemoglobinopatías, **(ii)** anomalías de membrana, **(iii)** deficiencias de enzimas glicolíticas y, posiblemente, **(iv)** defectos de producción y maduración; algunos de estos trastornos específicos se detallan más adelante en este artículo. Generalmente, los defectos eritrocitarios causan anemia hemolítica, lo cual es aplicable a todos los grupos, excepto para los defectos de producción y maduración.

Aunque la reseña, el tipo y gravedad de la anemia y los efectos pleiotrópicos observados pueden indicar un posible defecto eritrocitario hereditario (**Tabla 2**), el examen laboratorial es esencial para confirmar el diagnóstico e identificar la existencia de un trastorno hereditario. En algunas razas se ha descrito la presencia simultánea de varios trastornos eritrocitarios. Para detectar anomalías hematológicas y descartar una anemia adquirida se deben realizar pruebas laboratoriales rutinarias, que incluyan el hemograma completo con recuento de reticulocitos y el examen microscópico del frotis sanguíneo, así como la bioquímica

Tabla 2. Características clínicas de los defectos eritrocitarios que cursan con anemia.

- Animales jóvenes
- Predisposición racial o animales con una anemia inexplicable
- Anemia crónica o recurrente
- Ausencia de enfermedades infecciosas
- Ausencia de exposición a toxinas/fármacos
- Test de Coombs negativo
- Mala respuesta al tratamiento o recaída

sérica y el urianálisis. Se debe sospechar un defecto hereditario del eritrocito en animales con anemia hemolítica y resultado negativo al test de Coombs (7), en ausencia de exposición a toxinas o de infecciones junto con una adecuada funcionalidad renal y hepática. El examen detallado del frotis sanguíneo es esencial para identificar cualquier tipo de poiquilocitosis, como la eliptocitosis, la esferocitosis y la estomatocitosis, aunque en la mayoría de los defectos eritrocitarios no se producen alteraciones de la morfología del eritrocito y generalmente se definen como anemias hemolíticas no esferocíticas. La reticulocitosis suele ser marcada, incluso cuando la anemia es leve, y generalmente, es proporcional al acortamiento de la esperanza de vida del eritrocito defectuoso. Por tanto, la evaluación de la médula ósea no suele proporcionar información adicional en casos de defectos eritrocitarios. Los signos de hemólisis pueden ser leves debido a la cronicidad, a la buena respuesta compensatoria y a la hemólisis de bajo grado, por lo que el animal afectado se puede adaptar muy bien a la anemia crónica. Generalmente se observa bilirrubinuria e hiperbilirrubinemia, pero estas pueden ser leves debido a los fenómenos de adaptación. Se ha descrito la disminución de la concentración sérica de haptoglobina, la hemoglobinemia y la hemoglobinuria, indicativo de hemólisis intravascular. Estos hallazgos se deben valorar con precaución, puesto que los eritrocitos defectuosos pueden ser extremadamente frágiles *in vitro* y se pueden lizar artificialmente en el tubo de recolección. Los animales con metahemoglobinemia presentan cianosis (incluso con oxigenoterapia) y pueden desarrollar una eritrocitosis secundaria. En los gatos con porfiria se puede observar eritrodoncia y pigmenturia como consecuencia de la acumulación de porfirinas.

Las pruebas laboratoriales especiales que permiten definir la naturaleza de un defecto eritrocitario intrínseco se pueden dividir en pruebas generales, que sirven para caracterizar un trastorno eritrocitario desconocido, y pruebas específicas para defectos conocidos en determinadas razas. Ambos tipos de

pruebas solo se realizan en laboratorios especializados. Se han desarrollado algunos paneles de pruebas de ADN para determinadas razas que cubren la mayoría de los trastornos del ADN descritos hasta ahora*.

La hemólisis debida a defectos eritrocitarios se puede compensar adecuadamente aumentando considerablemente la eritropoyesis. De esta manera, el animal no manifiesta signos clínicos o estos pueden ser mínimos (excepto durante una crisis), y su esperanza de vida puede ser normal. Además, los animales afectados pueden adaptarse bien a la anemia crónica. Por el contrario, algunos trastornos están asociados a graves crisis hemolíticas en las que puede ser necesario el tratamiento de soporte, como la transfusión, una vez determinado el grupo sanguíneo y después de realizar pruebas cruzadas de compatibilidad en caso de haber recibido anteriormente una transfusión. Los gatos con algunos defectos eritrocitarios desarrollan una marcada esplenomegalia, por lo que se pueden beneficiar de la esplenectomía al eliminar el principal lugar de destrucción de los eritrocitos; según parece, en perros con defectos eritrocitarios, este procedimiento no es útil. Por último, para evitar la transmisión de estos trastornos, los animales afectados no deberían emplearse para la reproducción. No obstante, para mantener la diversidad del *pool* genético, se puede cruzar un animal portador asintomático con rasgos deseables con un animal libre de enfermedad, siempre que a los ejemplares de la camada resultantes se les realicen pruebas de ADN para mutaciones específicas antes de criar con ellos.



Defectos de hemoglobina

A diferencia del ser humano, en el que la talasemia y la anemia falciforme son bastante frecuentes, en el perro y el gato no se han descrito hemoglobinopatías. En algunas razas caninas y en gatos domésticos de pelo corto se han observado casos aislados de metahemoglobinemia asociada a la deficiencia de la citocromo-b5 reductasa. Se puede sospechar metahemoglobinemia congénita o hereditaria cuando al colocar una gota de sangre sobre papel de filtro se observa un color oscuro. Hay que tener en cuenta que las metahemoglobinopatías hereditarias suelen estar asociadas a cianosis y a eritrocitosis secundarias, más que a anemia, pero existe el riesgo de hemólisis masiva por exposición a agentes oxidantes (como algunos fármacos, metales pesados, la cebolla o el ajo). Se han identificado mutaciones en el gen de la citocromo-b5 reductasa en los animales afectados (8).

Las porfirias son un grupo de defectos congénitos que dan lugar a la acumulación de porfirinas como consecuencia de la actividad deficiente de enzimas específicas que intervienen en la biosíntesis del grupo hemo. Hasta el momento solo se han observado en el gato y no en el perro. En el ser humano se clasifican clínicamente como eritroides (con afectación cutánea) o hepáticas (con ataques neurovisceral agudos). En gatos con porfiria se ha descrito la presencia de eritrodoncia (coloración marrón de los dientes con fluorescencia rosa), porfirinuria y trastornos hemolíticos leves, pero no hay evidencias de ataques neurovisceral agudos que comprometan la vida del animal o de lesiones cutáneas; la esperanza de vida es prácticamente normal (9). En los gatos afectados la concentración de porfirina está aumentada. Según el patrón de porfirina urinaria y el tipo de deficiencia enzimática, la porfiria se puede clasificar como porfiria intermitente aguda (PIA, dominante) o

porfiria eritroide congénita (PEC, recesiva). Se han identificado varias mutaciones en el gen de la hidroximetilbilano sintasa (*HMBS*) o uroporfirinógeno III-sintasa (*UROS*), que incluyen duplicaciones, deleciones y mutaciones de sentido erróneo, lo que hace que este gen sea, por el momento, el que tiene más mutaciones en el gato. Los gatos con decoloración dental y hemólisis leve o normal presentan una actividad deficiente de la *HMBS* o de la *UROS*. Mediante la caracterización molecular y bioquímica en laboratorios especializados* es posible identificar a los gatos afectados.



Defectos de membrana

La eliptocitosis y la esferocitosis causadas por la deficiencia de la proteína banda 4.1 y de la espectrina del citoesqueleto se han descrito en el perro mestizo tanto a nivel clínico como molecular. Otras posibles anomalías de membrana son la estomatocitosis en el Alaska Malamute y en el Schnauzer Mediano y Miniatura, la esferocitosis en el Golden Retriever con gastritis, la anemia no esferocítica en el Beagle y los eritrocitos con fragilidad osmótica aumentada en el Abisinio, en otras razas felinas y en el gato común. Estos defectos de membrana son raros y esporádicos (**Figura 1**), a excepción de la fragilidad osmótica aumentada en el gato (10).

La fragilidad osmótica eritrocitaria aumentada sugiere un defecto de membrana y/o del transporte de iones. Los primeros perros en los que se describió la fragilidad eritrocitaria fueron los perros condrodisplásicos enanos de la raza Alaska Malamute con estomatocitosis (11), pero todavía se desconoce el mecanismo exacto de la patogenia. Se ha indicado que el Schnauzer Mediano y el Miniatura con estomatocitosis no presentan anomalías de membrana; cabe destacar que aunque la macrocitosis sea grave, la anemia (según la concentración de hemoglobina) es leve (12) (**Figura 2**).

En el gato Abisinio y en otras razas, así como en el gato común, se ha observado un marcado aumento de la fragilidad osmótica eritrocitaria asociado a la anemia intermitente, a la esplenomegalia grave y a la hiperglobulinemia. Estos eritrocitos son macrocíticos y extremadamente frágiles *in vitro*, ya que con solo mantener la muestra en refrigeración durante una noche se puede producir la lisis. Aunque no se ha identificado la causa, se sospecha un defecto de membrana. En los gatos



“Los defectos hereditarios del eritrocito constituyen un gran grupo heterogéneo de enfermedades y, aunque son poco comunes, ciertos trastornos se observan con relativa frecuencia en determinadas razas.”

Urs Giger

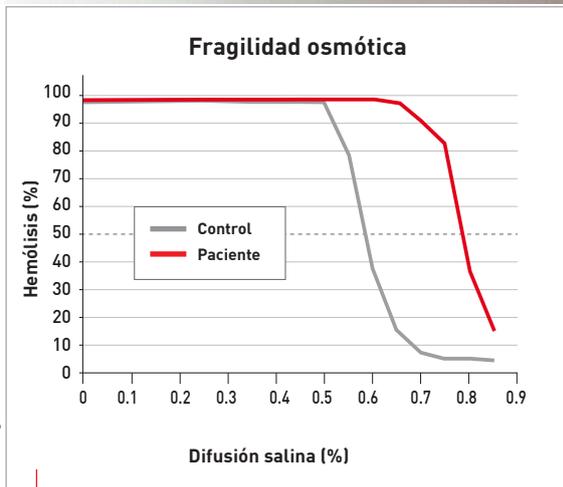
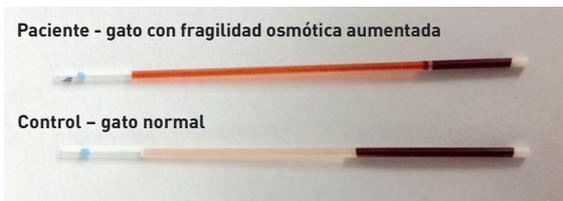
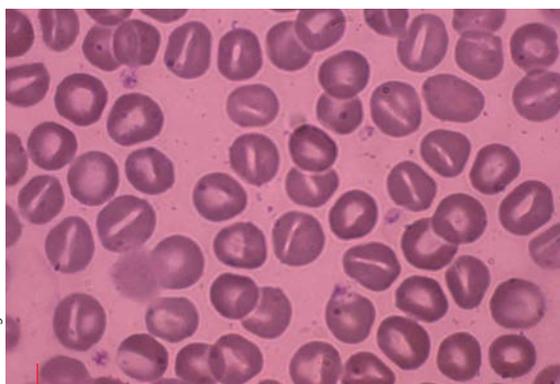


Figura 1. En varias razas felinas, entre las que se incluye el Abisino, se ha descrito el aumento de la fragilidad osmótica del eritrocito. En la imagen superior se observa una muestra de sangre de un gato afectado en la que se ha valorado el hematocrito (PCV) después de 24 horas en refrigeración. Nótese el plasma rojizo y el menor valor de PCV comparado con la muestra de sangre de un gato sano. La fragilidad de los eritrocitos se determinó con la Prueba de Fragilidad Osmótica, que mide el grado de hemólisis ante concentraciones salinas crecientes, tal y como se muestra en el gráfico. En los eritrocitos normales el 50% de hemólisis *in vitro* se obtiene con una concentración salina al 0,6%, mientras que los eritrocitos afectados se lisan con valores próximos a la concentración salina fisiológica (0,8%).

afectados con una esplenomegalia significativa puede ser beneficiosa la administración de prednisolona a dosis antiinflamatorias. Si la anemia es grave y recidiva con frecuencia, y la esplenomegalia es muy marcada, puede ser útil la esplenectomía. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los animales esplenectomizados están particularmente predispuestos a desarrollar sepsis durante el primer mes después de la cirugía. Algunos laboratorios ofrecen la realización de pruebas de fragilidad osmótica*.



© Urs Giger

Figura 2. Estomatocitosis en un Schnauzer Miniatura; los estomatocitos son eritrocitos con una hendidura central más pálida, lo que les confiere el aspecto de "granos de café".

Eritroenzimopatías

Las deficiencias de fosfofructoquinasa (PFK) y piruvato quinasa (PK), enzimas claves en la regulación de la glucólisis, dan lugar a tipos claramente diferentes de anemias hemolíticas en varias razas caninas, mientras que en el gato, la causa de anemia intermitente en muchas razas es la deficiencia de PK (**Tabla 3**). Aunque la deficiencia de PK se describió por primera vez en el Basenji hace ya unos 50 años, las características clínicas típicas y las alteraciones bioquímicas parecen ser idénticas en otras razas caninas y exclusivas en el perro. En cambio, el gato con deficiencia de PK parece mostrar una anemia intermitente, lo cual se parece más a la deficiencia de PFK en el perro. Muchos de estos animales se tratan presuntivamente de anemia hemolítica inmunomediada, durante meses o años antes del diagnóstico, y por lo tanto, son sometidos a pruebas diagnósticas innecesarias y a tratamientos potencialmente perjudiciales.

Deficiencia de fosfofructoquinasa (PFK)

A pesar de haber transcurrido tres décadas desde su descubrimiento y de disponer de pruebas de detección enzimáticas y de ADN, esta deficiencia de una enzima glicolítica se sigue observando en *field-trials* (pruebas de campo para perros de caza) en el Springer Spaniel Inglés en Estados Unidos y Europa, así como en el Cocker Spaniel, el Whippet, el Spaniel Alemán y en perros mestizos. La deficiencia de PFK está causada por una única mutación de sentido erróneo de la PFK de tipo muscular, que da lugar al truncamiento e inestabilidad de la enzima PFK en todas las razas en

Tabla 3. Comparación entre la deficiencia hereditaria de PK y PFK en perros y gatos.

Parámetro	Deficiencia de piruvato quinasa (PK)		Deficiencia de fosfofructoquinasa (PFK)
	Perro	Gato	Perro
Anemia	Crónica grave	Intermitente	Intermitente
Desencadenantes	Desconocidos – cualquier enfermedad o estrés	Desconocidos – cualquier enfermedad o estrés	Ladridos y calor excesivos; ejercicio intenso
Respuesta eritroide regenerativa	Muy fuerte	Leve	Fuerte incluso sin anemia
Radiografía de huesos largos	Osteoesclerosis al año de edad	Normal	Normal
Respuesta a la esplenectomía	Ninguna	Buena	Ninguna
Esperanza de vida	Depende de la raza, 1-10 años	1-12 años	Si se evitan las crisis, hasta 12 años



Figura 3. Ictericidad en un Springer Spaniel Inglés con deficiencia en PFK.

las que se ha descrito (a excepción del Spaniel Alemán, en el que la mutación de la PFK es diferente [13]).

Este trastorno se caracteriza por la presencia de crisis hemolíticas y la miopatía exertional. Una característica clave es la presencia esporádica de pigmenturia oscura como consecuencia de la marcada hemoglobinuria y bilirrubinuria, que se suele desarrollar después de episodios de jadeo y de ladridos excesivos, ejercicio intenso y fiebre o temperatura medioambiental elevada. Esto da lugar a una alcalemia inducida por hiperventilación que desemboca en una lisis intravascular de los eritrocitos deficientes en PFK. Durante una crisis, el perro puede presentar una grave anemia e ictericia (**Figura 3**), con fiebre, letargia y anorexia, que suele resolverse en unos días. Entre una crisis y otra se produce una marcada respuesta regenerativa. Además, los perros afectados carecen totalmente de la actividad de la PFK; por lo que presentan una miopatía metabólica caracterizada por la intolerancia al ejercicio, calambres musculares esporádicos y concentración sérica de la creatina quinasa aumentada ligera o moderadamente. Puesto que estos perros no pueden correr durante mucho tiempo, ni rápido, no son aptos para la caza.

Muchos laboratorios* ofrecen pruebas específicas para esta mutación que permiten diagnosticar con precisión la deficiencia de PFK e identificar a los perros portadores. En razas sin una mutación conocida de la PFK se puede sospechar una deficiencia cuando la actividad enzimática es baja y/o la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina es alta. Se deben evitar todas las situaciones que puedan desencadenar una crisis, como el exceso de jadeo, los ladridos, el ejercicio o el calor. Cuando el perro presenta una crisis, el reposo puede ayudar, pero también puede ser necesario un tratamiento de soporte, que puede requerir la transfusión sanguínea. Los perros con deficiencia en PFK, pueden tener una esperanza de vida normal, y aunque el hematocrito esté dentro de rango, la bilirrubinuria y la reticulocitosis son persistentes debido a la elevada afinidad entre el oxígeno y la hemoglobina de los eritrocitos defectuosos.

Deficiencia de piruvato quinasa (PK)

A pesar de la gravedad y persistencia de la anemia, los signos clínicos de deficiencia de PK en el perro son sutiles, a excepción de la palidez de mucosas; se pueden desarrollar crisis a cualquier edad, lo que pone en riesgo la vida del animal. La anemia es muy regenerativa, con numerosos metarribrocitos (eritrocitos nucleados) y un recuento de reticulocitos que puede llegar al 90%. Aunque la patogenia

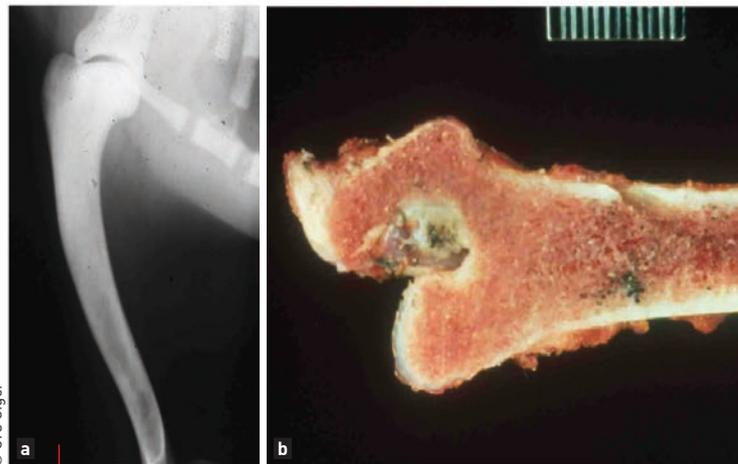


Figura 4. Osteoesclerosis asociada a la deficiencia de PK en un West Highland White Terrier. Se evidencia un aumento de la densidad cortical en la radiografía (a) y en la necropsia (b).

no está clara, se puede desarrollar mielofibrosis y osteoesclerosis progresiva de la médula ósea (**Figura 4**), así como hemosiderosis/hemocromatosis generalizada asociada a fallo hepático [14], lo que conduce a la muerte del paciente, generalmente, antes de los 6 años de edad, aunque algunos West Highland White Terriers, Cairn Terriers y Beagles con deficiencia de PK han alcanzado los 10 años de edad. La base genética molecular de la deficiencia de PK se ha identificado en el Basenji, el Beagle, el Labrador Retriever, el Pug, el Cairn Terrier y el West Highland White Terrier [15,16], y existen pruebas de ADN específicas de mutación para estas razas en concreto, pero no para otras*. La deficiencia de PK también se ha descrito en el Caniche Miniatura, el Perro Esquimal Americano Toy, el Teckel y el Chihuahua, y es posible que la anteriormente conocida anemia hemolítica no esferocítica y la osteoesclerosis del Caniche tengan su origen en la deficiencia de PK [17]. Para determinar la deficiencia de PK en estas razas, es necesario realizar un complejo test con caracterización de la isoenzima, además, es difícil diferenciar entre portadores y homocigotos normales en función de la actividad de la enzima eritrocítica. Los signos clínicos de los perros afectados son sutiles, probablemente debido a la adaptación crónica a la anemia marcada y a la elevada concentración de la DPG eritrocitaria, que facilita el suministro de oxígeno (baja afinidad entre la hemoglobina y el oxígeno). Se puede desarrollar hepatomegalia y esplenomegalia como consecuencia de la hemólisis extravascular, la hematopoyesis extramedular y la hemosiderosis/hemocromatosis. Se ha propuesto el tratamiento con quelantes del hierro, pero todavía no se ha demostrado que sea efectivo ni seguro, tampoco se ha demostrado la efectividad de la esplenectomía.

Experimentalmente se ha demostrado la eficacia del trasplante de médula ósea en el tratamiento de ambas enzimopatías en el perro, pero no se realiza rutinariamente debido a la falta de disponibilidad de un donante con un complejo de histocompatibilidad principal compatible y a la necesidad de inmunosuprimir significativamente la médula ósea.

Deficiencia de PK en el gato

La deficiencia de la PK en el gato da lugar a una anemia intermitente, más que crónica, con una respuesta regenerativa eritroide entre leve y moderada; el gato no desarrolla osteoesclerosis. El gato afectado puede desarrollar cálculos de

bilirrubina en la vesícula biliar, fallo hepático y una leve esplenomegalia. Parece que con la administración de prednisolona a dosis antiinflamatorias [y con la esplenectomía en casos graves] mejoran los signos clínicos de anemia intermitente. El gato con este trastorno con mayor supervivencia alcanzó los 11 años de edad [3]. La actividad de la PK eritrocitaria disminuye gravemente y la PK-M no se expresa, lo que simplifica el diagnóstico bioquímico. A finales de los 90 se reconoció que la deficiencia de PK era debida a un único defecto de empalme que resultaba en una delección de 13 bases [18]. Este trastorno se ha descrito en el gato Abisinio, en el Somalí y en otras razas, así como en el gato doméstico de pelo corto de diferentes continentes. Actualmente muchos laboratorios ofrecen pruebas de ADN para su identificación. En cualquier gato con una anemia inexplicable que persiste o recurre, una vez descartadas las posibles causas tóxicas, infecciosas e inmunomediadas, se debe investigar la posible deficiencia de PK, ya que es una causa mucho más frecuente de anemia que la anemia hemolítica inmunomediada.

Eritropoyesis reducida

Mientras que en los defectos descritos hasta ahora, la vida media del eritrocito se reduce por la presencia de hemólisis y la anemia es regenerativa, en los trastornos relacionados con la producción y maduración de eritrocitos se desarrolla una anemia no regenerativa y, además, se encuentra alterada la síntesis de otras líneas celulares. Por este motivo, estos trastornos generalmente no se suelen incluir en el grupo de los defectos eritrocitarios.

La malabsorción selectiva de cobalamina (vitamina B12), también denominada síndrome de Imlerslund-Gräsbeck, está causada por un defecto en el receptor del factor intrínseco de la cobalamina a nivel del íleon y se ha descrito en varias razas caninas [19,20]. El Schnauzer Gigante y el Pastor Australiano presentan mutaciones en el gen *AMN*, mientras que el Beagle, el Border Collie y el Komondor tienen mutaciones en el gen *CUBN*. Los animales afectados presentan un crecimiento deficiente, anemia, baja concentración sérica de cobalamina y aciduria metilmalónica. Sin embargo, una vez que se diagnostica, el pronóstico es bueno, ya que los perros responden muy bien a la administración de cobalamina por vía parenteral cada 2-4 semanas.

En el Cocker Spaniel, y en alguna otra raza canina, se ha descrito una grave anemia hipocrómica microcítica caracterizada por la baja concentración sérica de hierro y que no responde a la



CONCLUSIÓN

En la actualidad se han identificado y caracterizado diversos trastornos hereditarios en medicina veterinaria que a menudo están asociados a determinadas razas caninas o felinas. Estos trastornos se pueden manifestar con gran variedad de signos clínicos. Cuando se sospeche su diagnóstico se deben realizar análisis sanguíneos completos y análisis de orina, además, se han desarrollado pruebas de ADN para mutaciones específicas que facilitan el diagnóstico. El cuadro clínico de los trastornos eritrocitarios puede variar significativamente, desde la anemia grave hasta la ausencia de signos. En muchos casos, basta con evitar el tratamiento inmunosupresor, así como las situaciones desencadenantes de las crisis, para que los animales afectados tengan una buena calidad de vida e incluso, a veces, una esperanza de vida prácticamente normal.

suplementación oral [21]. Se ha encontrado que esta anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA) está causada por un defecto en el gen *TMPRSS6* (matriptasa-2) que regula la síntesis de hepcidina y controla en última instancia la absorción y biodisponibilidad del hierro.

* p.ej., En la página web de PennGen se puede acceder a la Base de Datos de Enfermedades Hereditarias de WSAVA que permite encontrar las pruebas de ADN para una enfermedad y/o razas específicas. Además, los Laboratorios PennGen ofrecen pruebas especializadas en la identificación y caracterización de las enfermedades eritrocitarias y otras enfermedades hereditarias.

Agradecimientos: la investigación clínica del autor está financiada en parte con una subvención del Instituto Nacional de Salud de EE. UU. OD 010939.



BIBLIOGRAFÍA

- Slutsky J, Raj K, Yuhnke ST, et al. A web resource on DNA tests for canine and feline hereditary diseases. *Vet J* 2013;197:182-187.
- Donnor J, Kaukonen M, Anderson H. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016;11(8):e0161005.
- Giger U: Blood typing and crossmatching: Assuring blood compatibility. *Kirk's Current Vet Therapy* 2014 (online edition) section IV, 260-265 www.kestrel.ws/erasmus/docs/Kirks_Current_Veterinary_Therapy_XIV.pdf
- Polak K, Acierno MM, Raj K, et al. Dog erythrocyte antigen 1: mode of inheritance and initial characterization. *Vet Clin Pathol* 2015;44:369-379.
- Goulet S, Giger U, Arsenault J, et al. Prevalence and mode of inheritance of the *Dal* blood group in dogs in North America. *J Vet Intern Med* 2017;31:751-758.
- Euler CC, Mizukami K, Raj K, et al. Survey of two new (*Kai 1* and *Kai 2*) and other blood groups in dogs of North America. *J Vet Intern Med* 2016;30:1642-1647.
- Caviezel LL, Raj K, Giger U. Comparison of 4 direct Coombs' test methods with polyclonal antiglobulins in anemic and non-anemic dogs for in-clinic or laboratory use. *J Vet Intern Med* 2014;28:583-591.
- Jaffey JA, Harmon MR, Villani NA, et al. Long-term treatment with oral methylene blue in a dog with hereditary methemoglobinemia due to cytochrome b5 reductase deficiency. *J Vet Intern Med* 2017;31:1860-1865.
- Clavero S, Ahuja Y, Bishop DF, et al. Diagnosis of feline acute intermittent porphyria presenting with erythrodonia requires metabolic and molecular analyses. *Vet J* 2013;198:720-722.
- Tritschler C, Mizukami K, Raj K, et al. Increased erythrocytic osmotic fragility in anemic domestic shorthair and purebred cats. *J Feline Med Surg* 2016;18:462-470.
- Fletch S, Pinkerton P. An inherited anaemia associated with hereditary chondrodysplasia in the Alaskan malamute. *Can Vet J* 1972;13(11):270-271.
- Bonfanti U1, Comazzi S, Paltrinieri S, et al. Stomatocytosis in 7 related Standard Schnauzers. *Vet Clin Pathol* 2004;33(4):234-239.
- Inal Gultekin G, Raj K, Lehman S, et al. Missense point mutation in *PFKM* associated with muscle-type phosphofructokinase deficiency in the Wachtelhund. *Mol Cell Prob* 2012;26:243-247.
- Inal Gultekin G, Raj K, Foureman P, et al. Erythrocytic pyruvate kinase mutations causing hemolytic anemia, osteosclerosis and secondary hemochromatosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:935-944.
- Hlavac NRC, Lacerda LA, Conrado FO, et al. Hemolytic anemia caused by hereditary pyruvate kinase deficiency in the West Highland White Terrier dog. *Arch Med Vet* 2012;44:195-200.
- Juvel F, Giger U, Battersby I, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency in three West Highland White Terriers in Ireland and the UK. *Irish Vet J* 2013;66:12 (epub).
- Randolph JF, Center SA, Kallfelz FA, et al. Familial non-spherocytic hemolytic anemia in poodles. *Am J Vet Res* 1986;47(3):687-695.
- Kushida K, Giger U, Inaba M, et al. Real-time PCR Genotyping assay for feline erythrocyte pyruvate kinase deficiency and mutant allele frequency in purebred cats in Japan. *Vet Med Sci* 2015;77:743-746.
- Fyfe JC, Hemker LS, Venta JP. An exon 53 frameshift mutation in *CUBN* abrogates cubam function and causes Imlerslund-Gräsbeck syndrome in dogs. *Mol Gen Metabol* 2013;109:390-396.
- Fyfe JC, Hempkar SL, Stebbing B, et al. Selective intestinal cobalamin malabsorption with proteinuria (Imlerslund-Gräsbeck syndrome) in juvenile beagles. *J Vet Intern Med* 2014;28:356-362.
- Naigamwalla DZ, Webb J, Giger U. Iron deficiency anemia. *Can Vet J* 2012;53:250-256.

BIOPSIA LÍQUIDA – ¿ES EL FUTURO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER?

La citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) y la biopsia tisular son técnicas habituales en medicina veterinaria, pero no están exentas de inconvenientes en el diagnóstico de tumores. En este artículo el Prof. Breen y la Dra. Wiley describen una nueva técnica para el diagnóstico precoz del cáncer de vejiga en el perro y reflexionan sobre el futuro de la biopsia líquida.

Matthew Breen,

PhD, C.Biol, FRBSB, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Carolina del Norte (NCSU), Raleigh, NC, EE. UU.

El Dr. Breen, tras obtener el doctorado en Genética Animal en 1990, formó parte del Proyecto Genoma Humano como investigador post-doctoral. Después de pasar varios años en Australia y Reino Unido, se trasladó a la NCSU en el 2002, donde actualmente es Profesor Distinguido de la cátedra Oscar J. Fletcher de Genética Oncológica Comparada. El Dr. Breen se ha dedicado durante los últimos 15 años a la investigación de la genómica, al mapeo del genoma y a la oncología comparada. Además, junto a su equipo de laboratorio, ha desarrollado una nueva prueba molecular de aplicación en medicina veterinaria con finalidad diagnóstica y pronóstica.



Claire Wiley,

VMD, Dipl. ACVIM (SAIM), Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Carolina del Norte (NCSU), Raleigh, NC, EE. UU.

La Dra. Wiley se licenció en Veterinaria y realizó un internado rotatorio en la Universidad de Pensilvania. Tras completar una residencia en Medicina Interna de Pequeños Animales en la NCSU, ha centrado su trabajo en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del tracto urinario inferior. Actualmente participa en un programa de doctorado sobre la evaluación de las aberraciones genéticas en carcinomas del urotelio y de próstata, y tiene un gran interés por la aplicación de las biopsias líquidas en veterinaria.

PUNTOS CLAVE



●○○○ Introducción

Durante muchos años, el método de elección para el diagnóstico de muchos tipos de neoplasias ha sido el examen histopatológico de la biopsia de una masa sospechosa. Sin embargo, la biopsia puede ser un procedimiento invasivo, costoso y con riesgo de complicaciones para el paciente. Además, en algunos casos, durante la obtención de la muestra de biopsia de

un tumor sólido puede existir el riesgo de diseminación de las células tumorales, lo que supone un motivo adicional de preocupación. Desde el punto de vista clínico, detectar la presencia de un tumor específico en un paciente puede ser un reto. Siempre ha habido un gran interés por encontrar técnicas alternativas menos invasivas, más seguras y más asequibles que complementen a los métodos invasivos convencionales y que permitan obtener el material adecuado para

una valoración diagnóstica. La “firma del cáncer” es el término que se utiliza para designar a un indicador de la presencia de un tumor. La búsqueda de métodos de diagnóstico precoz es continua y lo ideal es que dichos métodos sean de elevada sensibilidad y especificidad. La biopsia líquida posee tales características y es un método no invasivo de detección de alteraciones genéticas en tumores. La biopsia líquida permite analizar las células tumorales y el ADN circulante libre de células (ADNlc) que procede de masas tumorales y que se encuentran en el plasma y la orina. Este enfoque proporciona la oportunidad de mejorar la detección e identificación del cáncer, así como de realizar un seguimiento del tratamiento a largo plazo. La biopsia líquida está experimentando continuos avances en medicina humana y se está incorporando en numerosos programas para el desarrollo de fármacos. Además, es probable que esta técnica se integre pronto como parte de la atención clínica del paciente.



¿Qué es la biopsia líquida?

Los tumores liberan células y ADN a los tejidos y fluidos circundantes, lo cual brinda la oportunidad de evaluar la composición genética de un tumor sólido a partir de muestras de fluidos corporales. La denominada “biopsia líquida” se basa en el análisis de estos fluidos (1). Aunque la presencia de ácidos nucleicos circulantes libres de células (ANlc) se describió por primera vez hace casi 70 años, no se reconoció la importancia de este hecho hasta 1994, cuando se identificaron fragmentos de un oncogén conductor (un gen *RAS* mutante) en la sangre de pacientes con cáncer (1). Actualmente se ha reconocido que la concentración de ADN tumoral circulante libre de células es más elevada en pacientes con cáncer que en personas sanas, y, generalmente, la presencia de metástasis está asociada con niveles incluso superiores (2). Se piensa que el mecanismo de liberación de los ácidos nucleicos a los tejidos circundantes puede estar asociado a la rápida renovación celular y a la consecuente apoptosis (1). En un principio se consideraba que el término “biopsia líquida” hacía referencia a la identificación de material biológico tumoral (p. ej., células tumorales circulantes o ADNlc) en sangre circulante (3). Recientemente, se ha ampliado este concepto para incluir a todos los fluidos corporales, como la orina, el líquido cefalorraquídeo (LCR), las efusiones cavitarias, etc. (3).



“Esta nueva prueba puede detectar incluso solo 10 células portadoras de la mutación en una muestra de orina, y por tanto permite identificar el cáncer de vejiga en estadios de la enfermedad preclínicos.”

Matthew Breen

En medicina humana, la determinación del genotipo de los tumores se está convirtiendo en una práctica habitual como parte del procedimiento de evaluación diagnóstica del paciente. Conocer la carga mutacional de un tumor puede ayudar a establecer el tipo de tumor, el estadio clínico y la agresividad de la enfermedad. Además, ayuda a orientar la elección del tratamiento.

Determinar el genotipo del ADN asociado al tumor y del ADNlc mediante la biopsia líquida ofrece la ventaja de tener un acceso fácil, rápido y seguro, a diferencia de las biopsias tradicionales o la PAAF. Las biopsias líquidas también se usan cada vez con más frecuencia como monitorización de la presencia de enfermedad residual. Si se realiza un seguimiento de los cambios en el ADN asociado al tumor y en el ADNlc, el tratamiento se puede ajustar teniendo en cuenta los cambios en el perfil de la mutación. La biopsia líquida permite detectar antes que los métodos convencionales las recidivas o las metástasis (4,5).

Aunque en medicina humana la determinación del genotipo del tumor es un procedimiento habitual y la biopsia líquida cada vez es más común, ambos métodos en medicina veterinaria todavía se encuentran en las fases iniciales. Sin embargo, se han descrito varias técnicas en medicina veterinaria que podrían considerarse como “biopsias líquidas”. Estas técnicas son: CADETSM *BRAF* Mutation Detection Assay (prueba que detecta la mutación *BRAF*) para el diagnóstico y seguimiento del carcinoma de células transicionales canino (CCT)/carcinoma urotelial (CU); la preparación en bloque celular para diversos tipos de neoplasias (Figura 1); la reacción en cadena de la polimerasa para detectar reordenamientos del receptor de antígeno (PARR); la citometría de flujo para tumores hematopoyéticos y CADETSM HM Assay para el diagnóstico de histiocitosis maligna. Este artículo se centrará en la prueba que detecta la mutación *BRAF* en el CCT/CU, aunque también se resumen brevemente las otras técnicas en la Tabla 1.



La biopsia líquida para la detección de los tumores vesicales en el perro

Recientemente se ha desarrollado una nueva técnica, denominada CADETSM *BRAF* Mutation Detection Assay, que facilita la identificación del CCT o CU, que también permite controlar los tumores positivos a la mutación *BRAF*. Esta técnica se basa en la biopsia líquida y representa la primera prueba de este tipo a nivel mundial útil para la detección y el seguimiento de neoplasias en medicina veterinaria. Para entender mejor este nuevo método de diagnóstico se muestran a continuación algunos aspectos sobre dicho tumor.

¿Cómo se diagnostica en la actualidad el CCT/CU?

El diagnóstico de CCT/CU se suele sospechar cuando un perro presenta una infección del tracto urinario inferior tratada en repetidas ocasiones con antibióticos y, a veces, antiinflamatorios (AINE) al asumir en un principio que la causa no era maligna. Por lo tanto, pueden transcurrir varios meses durante los cuales el CCT/CU puede evolucionar hacia un estadio más

Tabla 1. Otras pruebas en medicina veterinaria que también se consideran biopsias líquidas son:

Bloque celular

Mediante diversas técnicas es posible convertir una muestra líquida en un bloque celular fijado en formol. Entre estas técnicas se encuentran las que utilizan muestras incluidas en HistoGel™ (15), gel foam quirúrgico (16) o agarosa (17), o bien muestras fijadas en formol e incluidas en parafina (18,19). Este método presenta varias ventajas sobre la citología tradicional; como el mantenimiento de la arquitectura celular, la posible realización de técnicas de inmunohistoquímica o de otras técnicas y la conservación de las muestras. Sin embargo, se tarda más tiempo en tener resultados que con la citología tradicional u otras técnicas de biopsia líquida.

Uno de los métodos de preparación del bloque celular es el bloque celular en tubo, que tiene el potencial de una amplia aplicación y se puede preparar con materiales y equipos sencillos (**Figura 1**). En resumen, el procedimiento consiste en llenar un tubo capilar simple con la muestra líquida y centrifugarlo. El tubo se rompe en la interfase líquido-sólido y se fija en formol durante al menos 24 horas. Los bloques de células fijadas en formol en el tubo se incluyen en parafina y así la muestra se puede procesar posteriormente con diversas tinciones o con técnicas de inmunohistoquímica (20).

Este método se basa en la formación de capas celulares dentro del tubo capilar mediante la centrifugación, de manera que las células neoplásicas se concentran atrapadas entre los eritrocitos del fondo y los neutrófilos, macrófagos y células mesoteliales de la interfase líquido-sólido. La ausencia de células inflamatorias o eritrocitos entre la población de células neoplásicas da lugar a una disminución en la tinción con inmunohistoquímica (21). Cabe señalar que este método de aislamiento de células neoplásicas también permite la caracterización molecular.

PARR

La reacción en cadena de la polimerasa para detectar reordenamientos del receptor de antígeno (PARR) se utiliza actualmente para el diagnóstico de linfoma o de leucemia en muestras con una morfología citológica o histológica no concluyente. También se puede utilizar para determinar el fenotipo del linfoma (de células B o T) puesto que tiene implicaciones en el pronóstico. Esta prueba utiliza la PCR para valorar la clonalidad de los linfocitos en función de la longitud de los genes de inmunoglobulinas en las células B o de los genes del receptor de las células T en los linfocitos T (21). Aunque la sensibilidad y especificidad varía entre un laboratorio y otro, esta prueba es capaz de detectar 1:100 células tumorales (21). Los agentes infecciosos, como *Ehrlichia* spp., también pueden dar lugar a una población clonal de linfocitos (21), por lo que disminuye la especificidad de la PARR. En un estudio reciente con 271 pacientes, la sensibilidad y especificidad de la PARR en el diagnóstico de linfoma canino fue del 86,5% y del 98,7%, respectivamente (22).

Para realizar esta prueba es necesario aislar el ADN de las células neoplásicas procedentes de una muestra de sangre, de una citología o de una biopsia. Después, se utiliza la PCR con cebadores para amplificar la región variable del receptor de células T o de los genes de la inmunoglobulina. Los productos amplificados por la PCR se separan según su tamaño utilizando diversos métodos; la detección de un producto de la PCR de un único tamaño sugiere clonalidad, mientras que la detección de varios productos de la PCR indica un proceso reactivo.

Citometría de flujo

La citometría de flujo es otra prueba molecular que se utiliza para diagnosticar y determinar el inmunofenotipo del linfoma o de la leucemia en muestras líquidas de sangre, efusiones o citología conservados en medios de cultivo celulares. A diferencia de la PARR, la citometría requiere células en suspensión; no se pueden usar las muestras citológicas en portaobjetos ni las muestras fijadas en formol embebidas en parafina. Mediante determinadas longitudes de onda de luz se excitan a las proteínas/anticuerpos conjugados con fluoróforos, de manera que las emisiones fluorescentes son captadas por un complejo equipo de imagen que permite determinar varias características celulares. Para valorar la expresión de proteínas de la superficie celular, las células se tiñen con anticuerpos conjugados a proteínas fluorescentes y se realiza una clasificación celular según la fluorescencia relativa. Mientras que algunas proteínas, como la CD45, se expresan en la superficie de todos los linfocitos, otras solo se expresan en subpoblaciones de linfocitos T (p.ej., CD3) y linfocitos B (p.ej., CD79a, CD20). La utilización de estos reactivos más específicos permite la identificación de la proporción de cada subtipo en una población de células.

En un estudio se comparó la PARR con la de citometría de flujo para el diagnóstico de linfoma, así como para el inmunofenotipo determinado por inmunohistoquímica en biopsias de ganglios linfáticos aumentados de tamaño (23). Tanto la PARR como la citometría de flujo mostraron una especificidad del 100% en este estudio, pero la sensibilidad de la citometría de flujo fue superior a la de la PARR (98% vs. 74%). En este estudio se sugirió que la citometría de flujo era superior a la PARR para el diagnóstico de linfoma en ganglios linfáticos aumentados de tamaño, pero dado que para la citometría de flujo son necesarias muestras frescas, la PARR ofrece una utilidad obvia cuando las muestras no son apropiadas para la citometría de flujo.

Prueba CADETSM HM

La prueba CADETSM HM es una nueva técnica molecular que permite diferenciar la histiocitosis maligna (HM) de otras neoplasias de células redondas similares. Algunos estudios han indicado que hasta un 70% de los casos podrían ser diagnósticos erróneos de HM (24,25). Diferenciar entre la HM y los tumores de células plasmáticas puede resultar particularmente complicado, y esta complejidad también puede extenderse al estudio citológico del linfoma. Para esta prueba se pueden utilizar pequeñas muestras ricas en células tumorales, como las de efusiones, las citologías y las biopsias. La prueba determina el número de copias de una determinada secuencia de ADN presente en las células tumorales de los casos con HM, de forma que una disminución del número de copias es consistente con el diagnóstico de HM.

Esta prueba se ha validado en más de 500 muestras con diagnóstico histopatológico confirmado de HM y de otros tipos de tumores que pueden asemejarse a la HM, como el linfoma, el plasmocitoma, el hemangiosarcoma, el melanoma amelanótico y el mastocitoma. Los resultados demuestran que esta "firma genética" es un marcador altamente sensible y preciso para la distinción entre la HM canina y estos otros tipos de tumores, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 95%.

Figura 1. Esquema de la técnica de bloque celular en tubo.



avanzado, aumentar de tamaño, invadir la capa muscular de la vejiga y tener una mayor probabilidad de metástasis. Si tras varios tratamientos los signos clínicos no se resuelven, se realizan más pruebas diagnósticas ante la sospecha de CCT/CU, como la citología de la orina, una ecografía abdominal y/o una cistoscopia.

Si se detecta una masa es recomendable realizar una biopsia para la evaluación histopatológica y confirmar el diagnóstico de CCT/CU, así como la posible invasión de la capa muscular. Para valorar la posible presencia de metástasis se realizan más pruebas de diagnóstico por imagen y se evalúan los ganglios linfáticos regionales. En el momento del diagnóstico, más del 90% de los perros presentan un CCT/CU de grado intermedio a elevado con diseminación en cerca del 20% de los casos (6,7). Estos porcentajes tan altos pueden reflejar lo que se tarda en llegar al diagnóstico en la mayoría de los casos.

¿Cuál es el tratamiento actual del CCT/CU?

Una vez diagnosticado el CCT/CU, el tratamiento en el perro suele incluir la quimioterapia. Cuando solo se utiliza un único agente, el porcentaje de perros en los que se inicia la remisión es generalmente bajo (< 20%), pero con la combinación de quimioterápicos e inhibidores de la ciclooxigenasa este porcentaje asciende al 35-50%. Los perros que recibieron un tratamiento único con un AINE presentaron un tiempo medio de supervivencia de 6-7 meses aproximadamente, mientras que con la quimioterapia (generalmente mitoxantrona) combinada con un AINE el tiempo medio de supervivencia fue cercano a los 10 meses. El tratamiento quirúrgico y la radioterapia son menos frecuentes que el tratamiento médico, pero también se utilizan. Según se ha descrito recientemente, la adición al tratamiento de un ciclo completo de radioterapia de intensidad modulada y guiada por imagen está asociada a un índice de respuesta del 60% y a un tiempo de supervivencia medio de > 21 meses (8).

¿Cuál es el reto en el diagnóstico de CCT/CU?

La presencia de células epiteliales anormales en el sedimento urinario o en muestras obtenidas por sondaje traumático, lavado prostático y/o PAAF apoya el diagnóstico de CCT/CU (9). Sin embargo, el análisis citológico de las células epiteliales puede inducir a error. Por ejemplo, las células epiteliales benignas pueden parecerse a las malignas al variar el tamaño celular (10). La PAAF del tejido tumoral conlleva el riesgo de diseminación de las células tumorales a lo largo del trayecto de la aguja (11). Actualmente, para obtener el diagnóstico clínico de CCT/CU en el perro es necesario seguir un procedimiento diagnóstico exhaustivo que incluya el hemograma, la bioquímica, el urianálisis, el diagnóstico por imagen, el estudio clínico-patológico de las células tumorales y la biopsia.

Puesto que la mayoría de CCT/CU se diagnostican cuando se encuentran en un estadio clínico avanzado, el pronóstico es reservado o malo. La detección precoz del tumor permitiría instaurar antes el tratamiento adecuado, lo que repercutiría en una mejor calidad de vida y una mayor supervivencia. En una encuesta a 400 veterinarios diplomados o preparándose para el diploma del Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria se encontró que todos consideraban necesario disponer de una prueba fiable y no invasiva para el diagnóstico de CCT/CU canino (publicación en preparación).

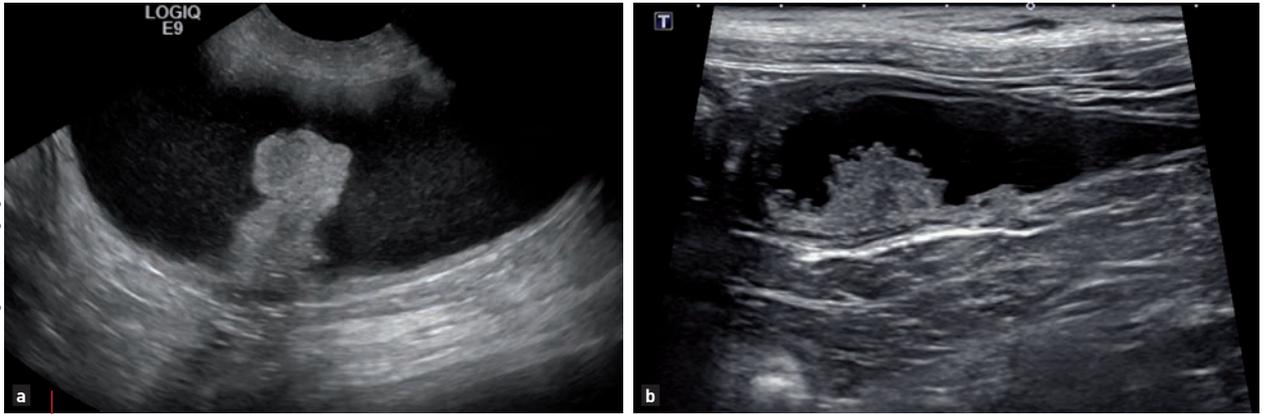


Figura 2. La cistitis polipoide puede parecerse ecográficamente al CCT/CU. Las **Figuras 2a y 2b** muestran masas de la vejiga en dos perras geriátricas esterilizadas con disuria, hematuria, piuria y bacteriuria. Ambas imágenes muestran una masa lobulada cerca del ápex de la vejiga. **(a)** En la orina de este perro no se detectó la mutación *BRAF* y la histopatología fue consistente con un pólipo benigno. **(b)** En este perro, la orina fue positiva a la mutación *BRAF* y la citología fue consistente con un CCT/CU. Si se detecta una masa en el tracto urinario, es recomendable realizar pruebas de diagnóstico avanzadas como la histopatología o la prueba de detección de la mutación *BRAF* (CADETSM *BRAF* Mutation Detection Assay) para diferenciar las lesiones benignas del carcinoma.

¿En qué se basa la nueva posibilidad de detectar precozmente el CCT/CU?

En dos estudios recientes e independientes, realizados por los equipos de investigación de la NCSU (12) y del Instituto Nacional de Salud (13), se detectó una única mutación en el exón 15 del gen *BRAF* canino en muestras de biopsia con diagnóstico confirmado de CCT/CU. Esta única mutación da lugar a la sustitución del aminoácido valina por el ácido glutámico en la proteína *BRAF* de las células tumorales. Esta sustitución de aminoácidos localizada en el segmento de activación del dominio quinasa del gen se traduce en la síntesis de una proteína mutada que tiene la actividad quinasa aumentada, la cual está implicada en la señalización de la proliferación celular, lo que conduce al desarrollo de un tumor. La mutación *BRAF* no se ha detectado en el tejido de la vejiga urinaria no cancerígeno, lo cual incluye al tejido inflamatorio y a los pólipos (12). Cuando un perro presenta un CCT/CU, durante el transcurso de la enfermedad, desde estadios iniciales hasta los más tardíos, se produce la eliminación en la orina de células de la masa tumoral (**Figura 2**). El equipo de la NCSU ha desarrollado una prueba rápida y muy sensible para detectar la presencia de la mutación *BRAF* en estas células (14), lo que ha dado lugar al perfeccionamiento y comercialización de la primera biopsia líquida del mundo para detectar el cáncer en veterinaria con la denominada prueba CADETSM *BRAF* Mutation Detection Assay*, descrita en la **Figura 3**.

La sensibilidad general de la prueba para detectar el CCT/CU canino en una muestra de orina obtenida por micción espontánea es del 85%. Otros tipos de cáncer en el perro también presentan la misma mutación *BRAF*, aunque la prevalencia es muy baja (12) y todavía no se ha detectado en muestras de orina. Actualmente, la especificidad para detectar CCT/CU canino es > 99%. Es importante señalar que esta prueba no se ve afectada por la presencia de bacteriuria o hematuria,

por lo que es un método muy eficaz para detectar la presencia de células malignas de CCT/CU cuando con otras pruebas no se consigue.



¿Cómo puede ayudar la biopsia líquida al veterinario?

Ayuda al diagnóstico

La biopsia líquida, dada su elevada sensibilidad y especificidad, es una prueba que se ha difundido ampliamente en todo EE. UU. como herramienta útil en el diagnóstico del CCT/CU canino. La prueba se basa en la identificación y cuantificación de los alelos *BRAF*, tanto de tipo salvaje como mutados, procedentes de las células que se desprenden en la orina durante la micción. La comparación entre la cantidad de *BRAF* "salvaje" y *BRAF* mutante proporcionó una medida cuantitativa de las células recuperadas de las muestras de orina. Es importante destacar que, en todos los casos en los que



“A medida que dispongamos de más datos, las pruebas de biopsia líquida, especialmente las de elevada especificidad y sensibilidad, pueden superar a las biopsias tisulares convencionales.”

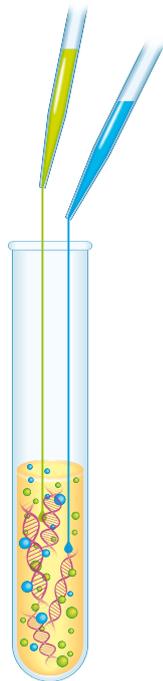
Claire Wiley

* Las pruebas CADETSM se han desarrollado y comercializado por Sentinel Biomedical (www.SentinelBiomedical.com).

Paso 1. Se aísla el ADN de las células de la orina.



Paso 2. Se añaden dos marcadores fluorescentes en la muestra de orina con el ADN. Uno de los marcadores tiñe de verde fluorescente la secuencia del gen *BRAF* "salvaje" (normal, sin mutación) y el otro marcador tiñe de azul únicamente la secuencia del gen *BRAF* con la mutación.



Paso 3. La mezcla se dispersa en ~20.000 gotitas, de manera que el ADN urinario de cada gota se puede unir a uno de los marcadores fluorescentes. Las gotas con ADN urinario con la secuencia del gen *BRAF* "salvaje" se tiñen de verde, mientras que las que tienen ADN con la mutación *BRAF* se tiñen de azul.



Paso 4. Una vez que la unión con los marcadores ha finalizado, se retira cada gota de la mezcla y se clasifican una a una según su color; las gotas verdes se clasifican como "tipo salvaje" y las gotas azules como "mutación *BRAF*". Los resultados se utilizan para calcular el umbral de detección y determinar si la orina presenta la mutación *BRAF*. Si se detecta la mutación, se puede calcular la proporción relativa de células eliminadas en la orina con la mutación.

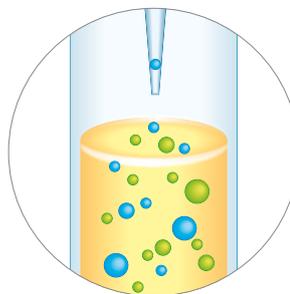


Figura 3. Esquema de los pasos de la prueba CADETSM *BRAF* Mutation Detection Assay, desde la toma de muestras hasta la obtención de los resultados. Se evalúan las células eliminadas en la orina para determinar la presencia y cantidad de células con un único cambio de base en el exón 15 del gen *BRAF* en el perro. Dado que esta mutación está presente en el 85% de los perros con diagnóstico confirmado de CCT/CU y que en los perros con trastornos del tracto urinario no malignos no se ha detectado esta mutación, la prueba tiene una especificidad > 99% para el CCT/CU.

se realizó una biopsia de una masa visible para su evaluación histopatológica, existió una correlación del 100% entre la detección de la mutación *BRAF* en orina por micción espontánea y la posterior confirmación del CCT/CU mediante biopsia. Por otro lado, esta prueba no tiene falsos positivos; en estudios con cientos de controles, no se detectó ninguna mutación *BRAF* en las muestras de perros sin CCT/CU. Sin embargo, esta prueba no indica la localización del CCT/CU, por lo que las pruebas de diagnóstico por imagen son útiles para localizar el tumor y se deben tener en consideración en las decisiones sobre el manejo del paciente.

Seguimiento mediante biopsias líquidas seriadas

Una vez diagnosticado un CCT/CU en un perro con un resultado *BRAF* positivo, la prueba sigue siendo útil para hacer un seguimiento a lo largo del tiempo de las alteraciones en el nivel de carga de la mutación

durante el tratamiento. Los primeros datos provisionales han demostrado que aunque con los AINE, como el piroxicam, no se consigue una reducción significativa en la cantidad de mutaciones *BRAF* en la orina, los agentes quimioterapéuticos convencionales, como la mitoxantrona, pueden estar asociados a una reducción progresiva y sustancial de la cantidad de mutaciones *BRAF* durante el curso del tratamiento (pendiente de publicación). En muchos casos se observó en la ecografía correspondiente una reducción progresiva de la masa de la vejiga/grosor de la pared, así como la mejoría de los signos clínicos.

Estos datos indican que el cambio significativo en la cantidad de mutaciones *BRAF* en la orina, a lo largo del tiempo, se puede utilizar como indicador de cambios en el tamaño y en la proliferación del tumor. Un aumento marcado de mutaciones *BRAF* durante el tratamiento podría sugerir que dicho tratamiento no tiene un efecto sobre la proliferación tumoral. Una

disminución sustancial de mutaciones *BRAF* durante el tratamiento seguida de un aumento podría indicar un aumento de la proliferación y, por tanto, una recidiva. Aunque se necesita investigar más para confirmar estos hallazgos, estos datos combinados proporcionan una primera impresión sobre el uso de la biopsia líquida como herramienta para el seguimiento de la enfermedad residual en el paciente, tanto durante el tratamiento como durante la remisión.

Detección de las razas con elevado riesgo

Esta nueva prueba puede detectar incluso solo 10 células portadoras de la mutación, por lo que permite identificar el CCT/CU muy precozmente, en estadios preclínicos de la enfermedad. Este es un rasgo característico de una prueba de detección precoz efectiva; es decir, que detecta la presencia de un cáncer emergente lo antes posible en el curso de la enfermedad, lo que permite disponer de más tiempo para abordar la enfermedad de la mejor forma posible. Esta prueba se utiliza actualmente para analizar la orina de perros de razas con riesgo de desarrollar CCT/CU (como el Beagle, el Scottish Terrier, el Pastor de Shetland y el West Highland White Terrier). Así, los propietarios de perros con resultados positivos y niveles bajos de mutación pueden hacer un seguimiento con el veterinario y elegir el tratamiento más apropiado en una fase temprana de la enfermedad, con la esperanza de mejorar tanto la calidad como la esperanza de vida del perro.

Otros autores que también han contribuido en el artículo: Shelly Vaden DVM, PhD, Dipl. ACVIM, Profesora de Medicina Interna, Facultad de Medicina Veterinaria, NCSU, Raleigh, NC y Cindy Cole DVM, PhD, Dipl. ACVCP, Directora General, Wisdom Health™, Vancouver, WA



CONCLUSIÓN

Gracias a los nuevos avances en tecnologías moleculares, las biopsias líquidas comienzan a estar disponibles en medicina veterinaria. Estas técnicas se han diseñado como pruebas complementarias a otros métodos de diagnóstico, aunque a medida que se obtengan más datos es posible que la biopsia líquida, especialmente en casos de elevada especificidad y sensibilidad, sea una prueba superior a la biopsia tisular convencional. La biopsia líquida también se está utilizando como herramienta de seguimiento para valorar los cambios en la cantidad de células malignas, lo cual puede servir como indicador de la eficacia del tratamiento, así como medio de identificación de recidivas. Además de contribuir al diagnóstico, se espera que, al igual que en medicina humana, estas nuevas pruebas moleculares estén pronto disponibles en medicina veterinaria para orientar en la toma de decisiones durante el tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. Siravegna G and Bardelli A. Genotyping cell-free tumor DNA in the blood to detect residual disease and drug resistance. *Genome Biol* 2014;15(8):449.
2. Diaz LA Jr. and Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014;32(6):579-586.
3. Neoh KH, Hassan AA, Chen A, et al. Rethinking liquid biopsy: microfluidic assays for mobile tumor cells in human body fluids. *Biomaterials* 2018;150:112-124.
4. Wimberger P, Roth C, Pantel K, et al. Impact of platinum-based chemotherapy on circulating nucleic acid levels, protease activities in blood and disseminated tumor cells in bone marrow of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2011;128(11):2572-2580.
5. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, et al. Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(10):2643-2650.
6. Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, et al. Naturally occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder; a relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2000;5(2):47-59.
7. Patrick D, Fitzgerald S, Sesterhenn A, et al. Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *J Comp Pathol* 2006;135:190-199.
8. Nolan MW, Kogan L, Griffin LR, et al. Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for treatment of genitourinary carcinomas in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26(4):987-995.
9. Knapp D, McMillan S. Tumors of the urinary system. In; *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Withrow SJ (ed). St. Louis, Elsevier-Saunders 5th ed. 2013:572-582.
10. Zinkl J. Examination of the urinary sediment. In; *Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*. Cowell R, Meinkoth J, Denicola D (eds). Maryland Heights, MO, Mosby 2007;350-368.
11. Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, et al. Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(4):499-506.
12. Mochizuki H, Kennedy K, Shapiro SG, et al. *BRAF* mutations in canine cancers. *PLoS One* 2015;10(6):e0129534.
13. Decker B, Parker HG, Dhawan D, et al. Homologous mutation to human *BRAF* V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer - evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol Cancer Res* 2015;13(6):993-1002.
14. Mochizuki H, Shapiro SG, Breen M. Detection of *BRAF* mutation in urine DNA as a molecular diagnostic for canine urothelial and prostatic carcinoma. *PLoS One* 2015;10(12):e0144170.
15. Joiner KS, Spangler EA. Evaluation of HistoGel-embedded specimens for use in veterinary diagnostic pathology. *J Vet Diagn Invest* 2012;24(4):710-715.
16. Wallace KA, Goldschmidt MH, Patel RT. Converting fluid-based cytologic specimens to histologic specimens for immunohistochemistry. *Vet Clin Pathol* 2015;44(2):303-309.
17. Zanoni DS, Grandi F, Cagnini DQ, et al. Agarose cell block technique as a complementary method in the diagnosis of fungal osteomyelitis in a dog. *Open Vet J* 2012;2(1):19-22.
18. Fernandes PJ, Modiano JF, Wojcieszyn J, et al. Use of the Cell-Dyn 3500 to predict leukemic cell lineage in peripheral blood of dogs and cats. *Vet Clin Pathol* 2002;31(4):167-182.
19. Taylor BE, Leibman NF, Luong R, et al. Detection of carcinoma micrometastases in bone marrow of dogs and cats using conventional and cell block cytology. *Vet Clin Pathol* 2013;42(1):85-91.
20. Marcos R, Santos M, Marrinhas C, et al. Cell tube block: a new technique to produce cell blocks from fluid cytology samples. *Vet Clin Pathol* 2017;46(1):195-201.
21. Burnett RC, Vernau W, Modiano JF, et al. Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes. *Vet Pathol* 2003;40(1):32-41.
22. Waugh EM, Gallagher A, Haining H, et al. Optimisation and validation of a PCR for antigen receptor rearrangement (PARR) assay to detect clonality in canine lymphoid malignancies. *Vet Immunol Immunopathol* 2016;182:115-124.
23. Thalheim L, Williams LE, Borst LB, et al. Lymphoma immunophenotype of dogs determined by immunohistochemistry, flow cytometry, and polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangements. *J Vet Intern Med* 2013;27(6):1509-1516.
24. Pazdzior-Czapula K, Otrocka-Domagala I, Rotkiewicz T, et al. Cytomorphometry of canine cutaneous histiocytoma. *Pol J Vet Sci* 2014;17(3):413-420.
25. Dervisis NG, Kiupel M, Qin Q, et al. Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. *Vet Comp Oncol* 2017;15(4):1171-1180.

PREDISPOSICIÓN RACIAL A LA UROLITIASIS

Los urolitos representan un problema relativamente frecuente en el perro y el gato con enfermedad del tracto urinario inferior. Conocer la prevalencia de los diferentes tipos de urolitos, así como la predisposición racial y sexual, puede ayudar al veterinario a tomar las mejores decisiones y ofrecer las mejores recomendaciones para el manejo de sus pacientes.

En este breve informe se resumen las principales conclusiones de los datos obtenidos de todos los informes de los análisis de cálculos urinarios de perros y gatos realizados en el Centro de Urolitos Veterinario de Canadá, entre el 1 de febrero de 1998 y el 30 de noviembre del 2014. Los datos de perros representan el 78,9% de los casos (75.674) y los de los gatos el 21,1% (20.183) de un total de 95.857 urolitos analizados. La composición de los urolitos se determinó mediante un método de análisis cuantitativo. Las principales conclusiones se muestran en los diagramas de este artículo e indican la prevalencia de los diferentes tipos de urolitos, la evolución del porcentaje de cada tipo de urolito y la predisposición racial y

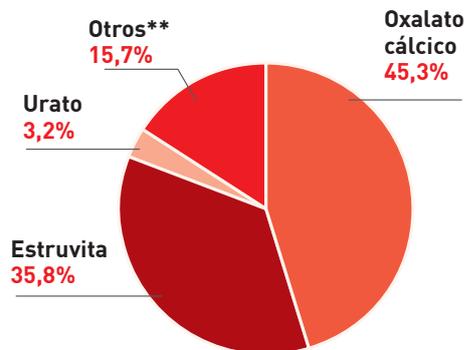
sexual (1,2). En este estudio, más que identificar la relación entre la raza y el tipo de urolitiasis, se identificaron las razas con mayor riesgo de urolitiasis con respecto a la población de referencia. El porcentaje que aparece al lado de una raza corresponde al porcentaje de un tipo determinado de urolito, de entre todos los urolitos analizados en dicha raza.

En determinadas razas caninas se han identificado mutaciones genéticas asociadas a la urolitiasis de cistina, urato y xantina, lo que explica algunas de las predisposiciones raciales que se han observado en este estudio (3-5). En el Schnauzer Miniatura se ha identificado un posible gen de susceptibilidad a la urolitiasis de oxalato cálcico y es posible que en otras razas existan factores genéticos similares que expliquen la predisposición al oxalato cálcico (6). Recientemente, se han identificado en el gato variantes genéticas responsables de la cistinuria (7), y en esta especie se sospecha (pero todavía no se ha identificado) que existan determinantes genéticos que predispongan a otro tipo de urolitos; se necesita investigar más sobre este tema.



Tendencias observadas en la composición de los urolitos, 1998-2014:

- Oxalato cálcico: ↑
 - Estruvita: ↓
 - Urato: ↓
 - Cistina: ↑
 - Mixtos: ↑
 - Sílice: ↓
 - Fosfato de carbonato cálcico: ↓
- (Nota: desde el 2014 el laboratorio recibe más cálculos de cistina que de urato)



El gráfico muestra el porcentaje medio de cada tipo de urolito analizado entre 1998 y el 2014.

En el estudio se observó una relación entre el sexo y determinados tipos de cálculos:

- **Machos:** oxalato cálcico, urato, cistina, sílice, apatita de fosfato cálcico.
- **Hembras:** estruvita, fosfato de carbonato cálcico, compuestos.

El 65% de los urolitos caninos recibidos era de las siguientes razas:

- Mestizos
- Shih Tzu
- Schnauzer Miniatura
- Bichón Frisé

Razas caninas con mayor riesgo de urolitiasis de cistina*:

- Lebel Escocés88%
- Terranova56%
- Mastín Inglés52%
- Basenji47%
- Whippet44%
- Bulldog Francés32%
- Gran Danés27%
- Pit Bull26%
- Bulldog24%
- Bull Mastiff24%
- Bulldog Inglés21%
- Pinscher Miniatura6,3%
- Teckel4%
- Chihuahua3,5%
- Mestizo0,32%

Doreen M. Houston,

DVM, DVSc, Dipl. ACVIM (Medicina Interna),
Doreen Houston Consulting,
Guelph, Ontario, Canadá

La Dra. Houston se licenció por la Facultad de Veterinaria de Ontario en 1980 y tras trabajar durante varios años en diversos sectores de la profesión, como la clínica privada, la universidad y la industria de alimentos para mascotas, se jubiló en el 2011. Desde entonces se dedica a su propia empresa consultora, desde la que imparte conferencias y proporciona asesoramiento en medicina interna.



Anne-Marie Germain,

BSc, DVM, Royal Canin Canadá,
Guelph, Ontario, Canadá

La Dra. Germain se licenció por la Facultad de Veterinaria de Ontario en 1999 y tras dedicarse durante 9 años a la clínica privada, se incorporó a Royal Canin en el 2008. Como veterinaria de Servicios Técnicos trabaja en estrecha relación con el Centro de Urolitos Veterinario de Canadá, y una de sus pasiones es el manejo de las enfermedades del tracto urinario inferior en el gato y el perro.

Razas caninas con mayor riesgo de urolitiasis de estruvita*:

El 84% de las razas identificadas con riesgo de esta urolitiasis son de tamaño mediano a gigante.

(Nota: en el perro, los urolitos de estruvita suelen estar asociados a una infección bacteriana de la orina).

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| • San Bernardo92% | • Pastor Alemán67% |
| • Labrador Retriever81% | • Boyero de Berna64% |
| • Golden Retriever77% | • Border Collie64% |
| • Rottweiler72% | • Pastor Australiano62% |
| • Chow Chow69% | • Beagle57% |
| • Terrier Escocés69% | • Pug55% |
| • Corgi68% | • Pequinés54% |
| • Bóxer68% | • Shih Tzu46% |
| • Cocker Spaniel67% | • Mestizo42% |

Razas caninas con mayor riesgo de urolitiasis de urato*:

- | | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| • Dálmata94% | • Pug3,4% |
| • Bulldog Americano72% | • Chihuahua3,2% |
| • Terrier Ruso Negro62% | • Jack Russell Terrier3,2% |
| • Schnauzer Gigante43% | • Pequinés3,1% |
| • Bulldog inglés37% | • Shih Tzu2,5% |
| • Bulldog37% | • Teckel2,2% |
| • Pit Bull34% | • Schnauzer Miniatura1,8% |
| • Yorkshire Terrier6,0% | • Mestizo1,2% |
| • Bichón Habanero4,2% | |

Razas caninas con mayor riesgo de urolitiasis de oxalato cálcico*:

El 74% de las razas identificadas con riesgo de esta urolitiasis son de pequeño tamaño.

- Fox Terrier de pelo duro... 81%
- Fox Terrier 79%
- Pinscher Miniatura 73%
- Pomerania 72%
- Schnauzer 71%
- Maltés 71%
- Cairn Terrier 71%
- Chihuahua 68%
- Perro de Agua Portugués. 69%
- Papillón 69%
- Kerry Blue Terrier 69%
- Schnauzer Miniatura 65%
- Doberman Pinscher 64%
- Lhasa Apso 62%
- Yorkshire Terrier 62%
- Jack Russell Terrier 60%
- Caniche Mediano 59%
- Caniche Miniatura 57%
- Boston Terrier 54%
- Keeshond 54%
- Bichón Habanero 50%
- Cavalier King Charles Spaniel 47%
- Bichón Frisé 43,4%
- Mestizo 41%



El 87% de los urolitos felinos recibidos provenían de las siguientes razas:

- Gato doméstico de Pelo Corto (DSH)
- Gato doméstico de Pelo Medio (DMH)
- Gato doméstico de Pelo Largo (DLH)

En el estudio se observó una relación entre el sexo y determinados tipos de cálculos:

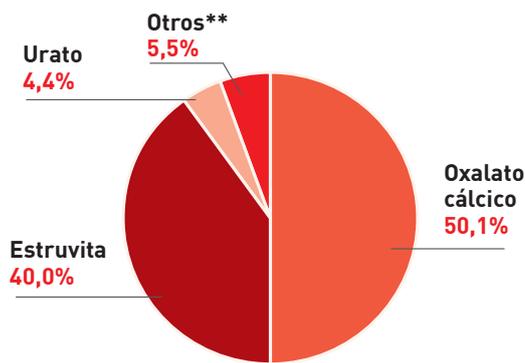
- **Machos:** oxalato cálcico, urato, apatita de fosfato cálcico, cálculos de sangre seca solidificada.
- **Hembras:** estruvita.

Tendencias observadas en la composición de los urolitos, 1998-2014:

- Oxalato cálcico: estable
- Estruvita: ↓
- Urato: ↑
- Compuesto y Mixto: ↑

Razas felinas con mayor riesgo de urolitiasis de oxalato cálcico*:

- Tonquinés83%
- Burmés80%
- Himalaya69%
- Devon Rex69%
- Persa68%
- Siamés59%
- DSH49%



El gráfico muestra el porcentaje medio de cada tipo de urolito analizado entre 1998 y el 2014.

Razas felinas con mayor riesgo de urolitiasis de urato*:

- Mau Egipcio80%
- Ocicat44%
- Sagrado de Birmania29%
- Siamés16%
- DSH4,2%

Razas felinas con mayor riesgo de urolitiasis de estruvita (fosfato amónico magnésico hexahidrato)*:

- DLH48%
- DSH41%



BIBLIOGRAFÍA

* El % que aparece al lado de cada raza representa el % de urolitos de ese mineral de entre todos los urolitos analizados en esa raza.

** Otros cálculos son: cistina, xantina, sílice, fosfato cálcico, pirofosfato magnésico potásico, cálculos de sangre seca solidificada, compuestos, mixtos.

1. Houston DM, Vanstone NP, Moore AEP, *et al.* Evaluation of 21,426 feline bladder urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre (1998-2014). *Can Vet J* 2016;57:196-201. Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713001/>
2. Houston DM, Weese HE, Vanstone NP, *et al.* Analysis of canine urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre, 1998-2014. *Can Vet J* 2017;58:45-50. Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157737/>
3. Furrow E, Tate N, Minor K, *et al.* Three diverse mutations underlying canine xanthine urolithiasis. *J Vet Intern Med* 2016;30(4):1537.
4. Brons A-K, Henthorn PS, Raj K, *et al.* *SLC3A1* and *SLC7A9* mutations in autosomal recessive or dominant canine cystinuria: A new classification system. *J Vet Intern Med* 2013;27(6):1400-1408.
5. Bannasch D, Safra N, Young A, *et al.* Mutations in the *SLC2A9* gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet* 2008;4(11):e1000246.
6. Furrow E, Lulich JP, Mickelson JP, *et al.* Metabolic and genetic determinants of calcium oxalate urolithiasis in dogs. *J Vet Intern Med* 2014;28(4):1365.
7. Mizukami K, Raj K, Osborne C, *et al.* Cystinuria associated with different *SLC7A9* gene variants in the cat. *PLoS One* 2016;11(7):e0159247.

ADOPTA UN ENFOQUE NUTRICIONAL COMPLETO PARA LA DERMATITIS ALÉRGICA

La gama Dermatológica de ROYAL CANIN® para perros y gatos es la única que ofrece la posibilidad de elegir entre dietas con proteínas extensamente hidrolizadas y dietas con proteínas parcialmente hidrolizadas, permitiendo que puedas escoger el nivel de hipoalergenicidad. Ahora, existe una dieta para cada fase de tu enfoque clínico, abarcando desde el diagnóstico hasta el manejo a largo plazo.

Nuestros productos ANALLERGENIC representan las dietas de elección para realizar el diagnóstico de Reacción Adversa al Alimento (RAA), mediante la prueba de eliminación, y de Atopia por exclusión.



INCREÍBLE EN CADA DETALLE

EL 97% DE PROBABILIDAD DE ÉXITO EN LA PÉRDIDA DE PESO^{1,2*}

EMPIEZA CON UNA CONVERSACIÓN SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE DEMANDA DE ALIMENTO

Mantenerse firme ante una mascota que pide alimento es difícil y puede provocar la sobrealimentación.^{3,4} Intenta llegar a un punto de entendimiento con los propietarios mediante una conversación sobre el comportamiento de demanda de sus mascotas y consigue mejorar el cumplimiento de tus recomendaciones para la pérdida de peso.

SATIETY, de ROYAL CANIN, ayudó a controlar** el comportamiento de demanda de alimento durante los períodos de pérdida de peso en el 82% de los animales mejorando la sensación de saciedad: el 97 % de las mascotas perdió peso en 3 meses.^{1,2}



INCREDIBLE EN CADA DETALLE

*Una vez completado un programa de pérdida de peso de 3 meses de duración.

**Disminución o estabilización del comportamiento de demanda de alimento (frecuencia).

Referencias: 1. Flanagan J et al. Success of a weight loss plan for overweight dogs: the results of an international weight loss study. PLoS One 2017;12(9):e0184199. 2. Hours MA et al. Factors affecting weight loss in client owned cats and dogs: data from an international weight loss study.

Proc of 16th Annual AAVN Clinical Nutrition and Research Symposium; Denver (USA); June 8, 2016. 3. Murphy M. Obesity treatment. Environment and behaviour modification. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2016;46:883-898. 4. Kienzle et al. Human-animal relationship of owners of normal and overweight cats. J Nutr 2006;136:1947S-1950S.