

<b>01/10/09 - Enfermedad Intestinal Inflamatoria (Eii).</b>
---

*Vet. Arg. ? Vol. XXVI - Nº 258 ? Octubre 2009.*

Inflammatory Bowel Disease.

Feijóo, Silvia M.

*Médica Veterinaria. Jefa de Trabajos Prácticos. Área Clínica Médica de Pequeños Animales. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.*

### **Introducción.**

La enfermedad intestinal inflamatoria es considerada la causa mas frecuente de vómitos y/o diarrea crónica en el perro y gato. (26) (4). Este término engloba a un grupo de patologías que se caracteriza desde el punto de vista clínico por anorexia parcial, vómitos, diarrea y disminución de peso, en forma persistente (> de 3 semanas de duración). Desde el punto de vista histopatológico la mucosa gastrointestinal se encuentra infiltrada por células inflamatorias (linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, histiocitos, etc.), siendo su etiología desconocida.

De acuerdo al tipo de célula inflamatoria predominante, y a la o las porciones de aparato digestivo comprometida, puede clasificarse en gastroenteritis linfoplasmocítica, gastroenterocolitis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, colitis histiocítica, colitis granulomatosa, etc.

### **Incidencia.**

Este tipo de patología puede presentarse en perros, y menos frecuentemente en gatos. Se citan ciertas razas como el Shar Pei, Ovejero Alemán, y Siamés como más predispuestas, aunque puede darse en otras, o mestizos.

El intestino grueso suele ser la porción del aparato digestivo que se observa comprometida más frecuentemente en perros, y el intestino delgado en el gato.

El tipo de célula inflamatoria predominante, en la mayoría de los casos, son los linfocitos y las células plasmáticas.

### **Fisiología.**

Para tratar de comprender este tipo de patologías es necesario conocer, como actúa desde el punto de vista inmunológico, el aparato digestivo.

Los mecanismos que forman parte de la respuesta inmune son: exclusión antigénica, respuesta inmune ante la presencia de antígenos y tolerancia antigénica.

La **exclusión antigénica**, comienza en el lumen intestinal, donde a partir de la peristalsis, los procesos de digestión, producción de sustancias bactericidas (Ig A e Ig M), e interacción bacteriana, los antígenos son convertidos en estructuras de menor peso molecular (menor potencial antigénico), y se limita la cantidad y calidad de bacterias presentes en el aparato digestivo. Para que este mecanismo pueda realizarse en forma adecuada, la mucosa digestiva debe mantener sus características de permeabilidad selectiva y encontrarse intacta.

Cuando un antígeno atraviesa la mucosa digestiva, el GALT (tejido linfoide asociado al intestino) "decide" cuando se genera una respuesta inmune (patógeno) o cuando se torna tolerante (bacterias comensales, o alimentos)

Una de las teorías que tiene mayor aceptación, es la "Teoría del peligro". (15) (24) De acuerdo a ella, el tipo de respuesta inmune dependerá de cómo es presentado ese antígeno por las células APS (células presentadoras de antígenos), y la cantidad y calidad del mismo. Cuando la mucosa digestiva es invadida por bacterias patógenas, se produce una respuesta inflamatoria, encabezada por el sistema fagocítico mononuclear (macrófagos y neutrófilos), liberándose mediadores como prostaglandinas, leucotrienos, interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8), y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Esto desencadena una **respuesta inmune** que puede ser dirigida por los linfocitos T helper 1 (Th1) o T helper 2 (Th2). En el primer caso se producirán fenómenos de citotoxicidad y producción de Ig G. En el segundo, se promoverá esencialmente una respuesta inmune humoral (Ig E). (10) (11) (12) (13)

Cuando el antígeno es eliminado, la respuesta inmune cesa, y la mucosa retorna a un medio normal (**tolerancia antigénica**), que estará bajo la influencia de ciertas citoquinas como la Interleukina 10 (IL-10) y el Factor de crecimiento tisular beta (TGF $\beta$ )

### **Fisiopatología.**

La fisiopatología de la enfermedad intestinal inflamatoria, sigue siendo un tema poco comprendido. Se ha determinado, que el inicio y perpetuación de este tipo

de patologías se debe a una respuesta inmune inapropiada ante los antígenos que normalmente son tolerados (bacterias y alimentos).

Se considera, que la génesis de la enfermedad intestinal inflamatoria puede ser de tipo multifactorial. Existen distintas hipótesis, que plantean la presencia de uno o más factores, que desencadenan este proceso inflamatorio, como la alteración en la permeabilidad de la mucosa intestinal, la presentación anormal de los antígenos a los linfocitos, y la pérdida o inhibición del mecanismo de tolerancia antigénica.

Como se explico anteriormente, cuando se altera la permeabilidad de la mucosa intestinal, se produce una entrada excesiva de antígenos y el medio en que se presentan los mismos. Si la alteración de la permeabilidad persiste, o existe una respuesta inmune anormal, se establece una inflamación crónica. (1) (3) (24). Probablemente este cambio en la mucosa, lleve a una pérdida del mecanismo de tolerancia, provocando una respuesta inmune ante aquellos antígenos alimentarios o bacterianos, que normalmente son tolerados.

### **Signos Clínicos.**

Los signos clínicos, dependerán de la / las porciones de aparato digestivo comprometidas. Cuando se encuentra infiltrado el intestino delgado, se observará, anorexia parcial o apetito normal, materia fecal de tipo esteatorreica o acuosa, incremento del volumen de las deposiciones, disminución de peso progresiva y puede presentarse vómitos esporádicos, aunque no este comprometido directamente el estómago. (4) (7) (9) (19) (26) (27)

Si el colon es el que se encuentra infiltrado, se observará, tenesmo, presencia de moco y sangre fresca en materia fecal (hematoquecia), incremento del número de deposiciones diarias, anorexia parcial o apetito normal y vómitos intermitentes. La disminución de peso en estos casos, es menos frecuente

En los gatos, además de los signos descriptos, si la patología es severa, puede observarse letargia y depresión. (27)

### **Diagnóstico.**

Para realizar el diagnóstico de EII, deben excluirse un grupo de patologías que provocan vómitos y/o diarrea en forma crónica. (7) (9) (19) (26). Para ello debe realizarse un análisis coproparasitológico para descartar la presencia de nematodos, cestodes, Giardias, Cryptosporidium, etc.

En los análisis de sangre debe solicitarse un hemograma completo y bioquímica sanguínea. A través de los mismos se podrá evaluar la función hepática (ALT-AST-FAS), renal (Urea- Creatinina), tiroidea (T4), y adrenal (prueba de estimulación con ACTH). En los gatos, es necesario realizar además pruebas (Elisa, PCR) para descartar VIF y VILeF.

La determinación de Tripsina like inmunorreactiva (TLI) es de utilidad para el diagnóstico diferencial de Insuficiencia pancreática exocrina.

Los valores de vitamina B12 sérica (cobalamina) y folato son útiles para evaluar la absorción a nivel de ileon y yeyuno respectivamente, y determinar también la presencia de Diarrea que responde a antibióticos (ARD), también conocida como Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) complementando con la determinación de Hidrógeno respirado. Lamentablemente estos métodos no están disponibles en nuestro país.

Es importante tener en cuenta, el valor de proteínas totales y albúmina, para determinar si estamos frente a una enteropatía perdedora de proteínas (complicación frecuente de la EII) (20). Por lo tanto debemos solicitar también, un análisis de orina, que incluya la cuantificación de proteínas, para considerar si la pérdida de las mismas se produce por vía enteral o urinaria.

La radiología es un método de poca utilidad para el diagnóstico de EII. En cambio la ecografía permitirá cuantificar el grosor de la mucosa gástrica o intestinal, alteraciones en la estratificación, y la presencia de ganglios linfáticos mesentéricos reactivos.

Como parte del diagnóstico diferencial, el paciente debe ser sometido a una dieta de exclusión antigénica, para descartar un cuadro de alergia alimentaria.

Cuando se han excluido estas patologías, y no se ha obtenido ningún diagnóstico de certeza, debe realizarse una endoscopia con toma de biopsia. La visualización macroscópica es de utilidad para determinar el estado general de la mucosa, diagnosticar tumores, estrecheces, ulceraciones, pólipos, etc. Cuando existe un proceso infiltrativo de la mucosa del estomago o intestino suele ser más dificultosa su insuflación (mayor resistencia), y pueden evidenciarse claramente los vasos de la submucosa. Nunca debe dejar de tomarse una biopsia, ante una imagen macroscópica normal.

Las muestras deben tomarse de varias porciones de estómago, intestino delgado y/o colon.

Cuando la diarrea es de intestino delgado, será necesario implementar una laparotomía, para obtener las muestras (debe incluirse duodeno, distintas porciones de yeyuno e ileon). Este método, permite además, detectar por la simple visualización, los casos de linfangiectasia.

En las muestras histopatológicas debe determinarse:

- a) el tipo de célula inflamatoria predominante
- b) presencia de alteraciones patológicas (atrofia o fusión de vellosidades, fibrosis, dilatación del quilífero central, etc.)
- c) severidad (leve, moderada o grave).
- d) ubicación de las lesiones (estómago, yeyuno, ileon, colon, etc).

Debe hacerse una consideración importante con respecto al estudio histopatológico. El patólogo, debe conocer perfectamente la estructura normal de las distintas porciones del aparato digestivo (por ejemplo la población de linfocitos en la mucosa del duodeno es mayor que en el yeyuno), y considerar las variaciones que pueden aparecer entre las distintas especies. Stokes (año 2006), (25) ha descrito claramente las diferencias entre perro y gato, con respecto a tipo de linfocitos predominantes (CD8, CD4, B, Th1, Th2, etc.) a lo largo del aparato digestivo, ubicación de las distintas poblaciones (vellosidades versus criptas, intraepiteliales, Placas de Peyer, lámina propia, etc.), y tipo de inmunoglobulinas frecuente en las distintas partes del aparato digestivo. Este estudio, deja en claro que ambas especies presentan una distribución distinta de este tipo de células, y que en una misma especie la presencia de linfocitos en las criptas, vellosidades, Placas de Peyer, etc. es diferente de acuerdo a la porción de intestino investigada (duodeno, yeyuno, ileon).

### **Tratamiento.**

Debe dejarse muy en claro, al propietario que el tratamiento de estos pacientes es INESPECIFICO por desconocerse la/s etiología/s. En la actualidad solo puede realizarse un tratamiento que se fundamenta en el uso de inmunosupresores, antibióticos, cambios dietéticos y otros medicamentos suplementarios.

Seguir todas las pautas es fundamental para poder tener éxito en el tratamiento. Además, debe conocer los efectos adversos del uso de glucocorticoides (a dosis inmunosupresoras) o drogas inmunosupresoras, y asumirlos, como parte del tratamiento.

**Dieta.**

En casos leves, a veces la simple modificación de la dieta permite resolver el problema. En otros será necesario combinarlo con la medicación inmunosupresora. La dieta debe ser altamente digestible, hipoalergénica, balanceada, palatable y restringida en grasas.

Debe usarse una proteína inicial (novel) a la que el paciente no haya estado expuesto nunca (cordero, pescado, soja, conejo, etc.)

No se debe descartar rápidamente una dieta, si no se observan cambios rápidos. En la mayoría de los casos se podrá apreciar recién a partir de la cuarta semana o a veces más.

Las dietas comerciales hipoalergénicas y las dietas con proteínas hidrolizadas suelen ser de utilidad, ya que a partir de su bajo peso molecular (6000 ? 12.000 Dalton), tendrían un potencial antigénico menor. (17)

Es beneficioso también, que se adicionen ácidos grasos omega-3, ya que colaboran en la disminución de la inflamación del aparato digestivo a partir de la formación de Ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Estos dos eicosanoides, generan prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas con propiedades inflamatorias mínimas. También, se ha observado que inhiben la secreción de TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-2, prostaglandina E<sub>2</sub>, reduce el número de neutrófilos y altera la relación de linfocitos T y B.

**Fibra:** la suplementación dietética con fibras parcialmente fermentescibles o fermentescibles, es de utilidad en este tipo de pacientes. La fuente en los alimentos balanceados (fructooligosacáridos) es la pulpa de remolacha. En las dietas caseras puede agregarse calabaza, habas o Psyllium. El beneficio de estas, radica en mejorar el tránsito gastrointestinal, favorecer la eliminación de sustancias tóxicas por atrapamiento (toxinas, ácidos biliares, etc.), y formación de ácidos grasos de cadena corta (ejemplo butirato) por parte de las bacterias, que no solamente cambian el medio colónico, provocando un cambio en el tipo bacteriano predominante, sino que además puede ser utilizado por los colonocitos como aporte de energía.

Sea cual fuere la dieta elegida (comercial o casera) debe administrarse en 3 a 4 tomas diarias para mejorar los procesos de digestión y asimilación de los nutrientes.

**Inmunosupresores.**

**Glucocorticoides:** Este grupo de drogas posee un efecto antiinflamatorio por aumento del nivel de lipocortina (inhibidor de la fosfolipasa A), la cual reduce la síntesis de mediadores inflamatorios (leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas). También disminuyen la síntesis de citoquinas interferón-gamma, IL1, IL-2, IL-3, TNFa, bradiquininas e histamina. (5) (6) (8) (9) (18).

Generalmente suele usarse a la prednisona o la prednisolona como droga de elección para el tratamiento de este grupo de patologías. La dosis usada oscila entre 1-2 mg/kg cada 12 horas por vía oral durante 2-4 semanas, luego se reduce la dosis a la mitad (por 4 semanas), hasta llegar a la dosis mínima efectiva a días alternos o la discontinuación del tratamiento.

También puede utilizarse dexametasona por vía oral si el paciente presenta signos colaterales excesivos por el uso de la prednisolona (polifagia, poliuria, jadeo, etc).

Los corticoides parenterales son una alternativa para aquellos pacientes que presenten vómitos o si se presupone que la absorción digestiva puede estar alterada por el proceso infiltrativo.

El acetato de metilprednisolona, puede ser útil para aquellos gatos, a los que resulta dificultoso administrar medicamentos por vía oral. Puede usarse 20 mg SC cada 2 semanas 3 tratamientos y repetir en la medida que no disminuyan los síntomas. Igualmente, debe ser considerado un último recurso, ya que no puede tenerse control exacto de la dosis diaria de corticoide que recibe el animal

La budesonida es un esteroide, doscientas veces más potente que la hidrocortisona, y que al destruirse en su mayoría (90%) en el hígado, minimiza el riesgo de producir un hiperadrenocorticismos. La dosis es de 1 - 3 mg/ día.

**Sulfasalazina:** Esta droga es la combinación de ácido 5-aminosalicílico y sulfapiridina, unida por unión azo. Cuando aproximadamente el 70 % de la dosis administrada llega al colon las bacterias rompen esa unión azo, quedando separadas ambas partes de la molécula. La que tiene utilidad en el tratamiento es la porción 5-aminosalicílico que tiene propiedades antiinflamatorias. Se utiliza en el tratamiento de pacientes con colitis, generalmente con una muy buena respuesta. La dosis que puede utilizarse es de 12.5 mg/kg/ 6 horas oral por 2 semanas en caninos, luego se administra igual dosis pero cada 12 horas por 28 días.

En los gatos se administra 10-20 mg/kg cada 24 horas oral por 14 días. El problema en esta especie, es la mayor susceptibilidad de los mismos hacia esta droga...



Dentro de los efectos colaterales tanto en perros como en gatos puede citarse como más usuales la anorexia y los vómitos. El paciente debe ser controlado mensualmente con un hepatograma ya que puede producir daño hepático. La aparición de queratitis seca, o dermatitis alérgica, suelen ser también posibles efectos adversos.

**Olsalazina:** esta droga está formada por dos moléculas de ácido 5 aminosalicílico, se ha utilizado en humanos en reemplazo de la sulfasalazina. La dosis utilizada en caninos es de 25 mg/kg/8 horas.

**Mesalamina:** este fármaco, es utilizado también para patologías inflamatorias colónicas Su dosis es 10-20 mg/kg/12 hs oral.

**Azatioprina:** Es un metabolito análogo de las purinas, que es metabolizado en el hígado a 6-mercaptopurina, la cual inhibe la proliferación celular (linfocitos T y B) y reduce la citotoxicidad de las células asesinas naturales. Este inmunosupresor, puede utilizarse cuando la respuesta a las drogas convencionales no es buena, o cuando la existencia de efectos adversos por los glucocorticoides hace necesaria la disminución de la dosis. En caninos puede usarse a razón de 50 mg/m<sup>2</sup> o 1 ? 1.5 mg/kg/día por 2 semanas y luego seguir a días alternos. Existe una dosis descripta para gatos, de 0.3 ? 0.5 mg/kg cada 48 ? 72 horas, pero generalmente no es utilizada por la potente mielosupresión que produce en esta especie. También como efecto adverso en los gatos se cita la anorexia.

Los perros deben controlarse periódicamente con un hemograma y hepatograma.

**Ciclofosfamida** esta droga es muy poco utilizada para el tratamiento de EII en caninos y felinos. , Y quedaría restringida para aquellos pacientes que son refractarios a los tratamientos antes descriptos. La dosis recomendada es de 50 mg/m<sup>2</sup> 4 días de la semana.

Deben realizarse controles hematológicos mensuales. Debe advertirse al propietario (en caninos) la posibilidad de cistitis hemorrágica.

Algunos autores prefieren utilizar en reemplazo de la Azatioprina al **clorambucilo**, sobre todo en gatos. La dosis recomendada es de 2 ? 4 mg /m<sup>2</sup> cada 2 ? 7 días o 10 mg/m<sup>2</sup> oral cada 14 días.

**Ciclosporina:** esta droga es un potente inmunosupresor, que es usado frecuentemente en medicina humana, como parte del tratamiento de un paciente



transplantado. Su efecto es alterar la función de los linfocitos T e inhibe la liberación de IL-2 y de interferón gamma. La dosis es de 5 mg/kg/día. El mayor problema es su alto costo.

**Mofetil micofenolato:** Este medicamento inmunosupresor, es usado en distintas patologías en medicina humana, ya que produce una inhibición no competitiva en la síntesis de guanina requerida para la síntesis de ADN y ARN durante la proliferación de linfocitos T y B. La dosis descrita para el perro es de 10 ? 20 mg/kg/12 hs oral

**Antibióticos:** Metronidazol Esta droga posee efectos antimicrobianos, esencialmente sobre microorganismos anaerobios, antiprotozoario, y además inhibe la respuesta inmune mediada por células.

Generalmente no se la usa como única droga, sino en combinación con los glucocorticoides. Esto permite reducir la dosis de los mismos. Puede usarse a razón de 10-20 mg/kg/12 horas.

Con la misma finalidad puede utilizarse tilosina 10 mg/kg/8 hs.

**Vitaminas:** Existen evidencias de déficit de Vitamina B12 sobre todo en los gatos, por ello se recomienda la administración de cianocobalamina 20 µg/kg SC semanal 4 tratamientos. (16) (22)

## **Conclusiones.**

Cuando se tratan pacientes comprometidos por enfermedad intestinal inflamatoria, el propietario debe ser informado acerca de:

- a) Que su mascota presenta una enfermedad de origen desconocido.
- b) Que el tratamiento a ser implementado será de tipo sintomático.
- c) Quizá requiera de un tratamiento de por vida (costo).
- d) Considerar en pacientes de riesgo costo / beneficio.
- e) Que deberán implementarse controles periódicos (hemograma, urea, creatinina, glucemia, ALT-AST-FAS, etc.)
- f) Que para arribar a un diagnóstico, es necesario excluir previamente otras patologías (costo)

Para concluir en Medicina Humana, en la Enfermedad de Crohn (un tipo de enfermedad intestinal inflamatoria) se han implementado tratamientos con antagonistas del TNFa, como el infliximab y el Adalimumab. (23) Estas drogas son anticuerpos monoclonales, que inhibe selectivamente al TNF ?. En los mismos trabajos, también se determinó que los pacientes que reciben estas drogas por períodos largos de tiempo, pueden padecer tuberculosis, sepsis, neumonías, e inclusive se observó una mayor incidencia de linfoma.

Esto pone de manifiesto, que la búsqueda de mejores alternativas terapéuticas a las drogas inmunosupresoras, sigue siendo un desafío.

### **Bibliografía.**

- 1- Cominelli, F., Kam, L., Cur Opin 9: 534-543. 1993. Inflammatory mediators of inflammatory bowel disease.
- 2- Day, M. Proceeding of World small animal veterinary association. 2007. Does inflammation trigger cancer in cats?
- 3- Diehl, K, Jones, R.L., et. al. J. Am. Vet. Med. Assoc. 201: 1233-1236. 1992. Monoclonal gammopathy in a dog with plasmocytic gastroenterocolitis.
- 4- Gomez, N. Feijoó, S. Clínica médica de Animales Pequeños. Ed Royal canin. 2006 Enfermedad intestinal inflamatoria.
- 5- Gaschen, M., Proceeding of World small animal veterinary association. 2007. How I treat chronic canine enteropathies. Old and new options.
- 6- German A. J.. Proceedings. The North American Veterinary Conference. 2005 Update on inflammatory bowel disease.
- 7- German A. J.. The North American Veterinary Conference. 2005 Chronic enteropathies. What to do when all tests are normal.
- 8- German Alex, J., Proceedings The North American Veterinary Conference. 2005. Update on the medical management of feline inflammatory bowel disease.
- 9- German, A. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. 2005. What's new in feline inflammatory enteropathies?
- 10- Hall, E., Proceeding of World small animal veterinary association. 2007. Immune-mediated intestinal disease.
- 11- Hall, E., Proceeding of World small animal veterinary association. 2007. How I treat inflammatory bowel disease.
- 12- Hall, E., Proceeding of World small animal veterinary association. 2004.

Breed-specific intestinal disease.

13- Hall, E., Proceeding of World small animal veterinary association. 2004.

Dietary sensitivity-More common than you think.

14- Hall, E., Proceeding of World small animal veterinary association. 2007.

Genetics of GI disease.

15- Kenneth, W. Proceeding of World small animal veterinary association. 2006.

Histiocytic ulcerative colitis: infectious or immune mediated?

16- Kenneth, W. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. 2005. Cobalamin deficiency in cats.

17- Ludlow, C. Hydrolyzed proteins: what, when, why. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. 2005.

18- Mansfield C.. Proceeding of World small animal veterinary association. 2006.

Histiocytic colitis in Boxers and other large bowel disease.

19- Marks, S., Proceeding of World small animal veterinary association. 2007.

Inflammatory bowel disease. More than a garbage can diagnosis.

20- Marks, S., 59 Congresso Internazionale Multisala SCIVAC. 332. 2007.

Protein-losing enteropathies. Diagnosis and management.

21- Moore, P. Proceeding of World small animal veterinary association. 2007.

Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype and molecular clonality.

22- Rouge, B. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. 2005. How I treat chronic canine enteropathies- Old and new options.

23- Shamita, B., Hanauer, S. Vet. Res. 281-293 6/9/2008. TNF antagonist for Crohn's Disease: Impact on quality of life.

24- Simpson K. Proceeding of World small animal veterinary association. 2005. The role of bacteria in canine and feline inflammatory bowel disease.

25- Stokes, C., Wally N.. Vet. Res. 37 281-293. 2006 Mucosal defense along the gastrointestinal tract of cats and dogs.

26- Strombeck's.Saunders Company. 1996. Small Animal Gastroenterology.

27- Taboada, J. P Proceedings of the North American Veterinary Conference. 2005. Inflammatory bowel disease.

---