

vet

MÁLAGA
VETSUMMIT

4 DE NOVIEMBRE 2023

HOTEL BARCELÓ MÁLAGA

**INMUNOLOGÍA
CLÍNICA**

&

TERAPIAS
AVANZADAS

One Health

ORGANIZA:



V COLEGIO OFICIAL
Veterinarios Málaga

COLABORA:



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS
VETERINARIOS
DE ESPAÑA



CÁTEDRA ONE HEALTH
CENTRO OFICIAL
Veterinarios Málaga



UPROSAMA
UNIÓN PROFESIONAL SANITARIA DE MÁLAGA

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 3 |
| Topics en Inmunología Clínica “Sepsis: esa gran desconocida” | |
| Dr. Fernando Fariñas Guerrero..... | 4 |
| Actualización en anemia hemolítica inmunomediada y de la inflamación crónica en humanos y animales | |
| Dr. Alejandro Escamilla Sánchez | 10 |
| ¿Qué hay de nuevo en la enfermedad inflamatoria intestinal? Una visión comparada animal y humano | |
| Dr. Ángel Sainz Rodríguez..... | 18 |
| Asma del gato y del niño desde una óptica One Health | |
| Dr. José Alberto Montoya-Alonso..... | 21 |
| Terapias Avanzadas. ¿Qué Nuevas Herramientas Terapéuticas tendremos a Futuro en el Tratamiento de las Enfermedades Inmunomediadas? | |
| Dr. Antonio J. Villatoro Jiménez..... | 25 |
| Actualización en encefalopatías inflamatorias/ inmunomediadas en Medicina humana | |
| Dr. Pedro J. Serrano Castro | 29 |
| Resumen recomendaciones para el paciente inmunocomprometido que convive con una mascota | |
| Dr. José Luis Barranco Quintana | 38 |

Introducción

En la VI edición del Congreso Málaga Vetsummit que se celebró el pasado 4 de noviembre de 2023 en el hotel Barceló Málaga la temática elegida fue INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y TERAPIAS AVANZADAS, adoptando una visión *One Health* (Salud Humana y Animal), en el que se discutieron y abordaron los aspectos más relevantes en torno a la patología inmunológica y su impacto tanto en la salud humana como animal, enmarcándose dentro de un contexto de “una sola salud para todos”.

La salud humana y animal son interdependientes y están conectadas entre sí. La visión *One Health* reconoce esta interdependencia y busca promover la salud y el bienestar de todas las especies animales y humana a través de una colaboración y abordaje multidisciplinar. MEDICINA SOLO HAY UNA, y en este congreso nos centraremos en qué hay de nuevo en relación con el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades de base inmunitaria, enfocándonos especialmente en las siguientes:

- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).** El Dr. Ángel Sainz (Facultad Veterinaria de Madrid) abordará los últimos avances en la comprensión y el tratamiento de la EII, que afectan tanto a humanos como a animales. Compartiremos conocimientos sobre diagnóstico temprano, terapias innovadoras y cómo abordar la calidad de vida de los pacientes.
- **Encefalopatías Inflamatorias.** El Dr. Pedro Serrano, del servicio de neurología del hospital Carlos Haya, analizará las encefalopatías inflamatorias, sus causas, diagnóstico y nuevos abordajes terapéuticos. Ahondaremos en la importancia de la inmunología clínica en el manejo de estas condiciones que afectan tanto a humanos como a animales.
- **Asma.** El Dr. Alberto Montoya, catedrático de la facultad de veterinaria de las Palmas de Gran Canaria, examinará las últimas investigaciones sobre el asma, su patogénesis, tratamientos personalizados y cómo los avances en la inmunología clínica pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes asmáticos, incluyendo a nuestros amigos peludos.
- La **sepsis y topics de la inmunología clínica**, serán abordadas por el Dr. Fernando Fariñas, presidente del Comité científico. En esta ponencia se tratará la sepsis como un desafío crítico en la medicina, explorando las estrategias inmunológicas más recientes para su prevención, diagnóstico temprano y tratamiento efectivo tanto en humanos como en animales.
- La **anemia hemolítica inmunomediada** irá a cargo de Dr. Alejandro Escamilla, de la facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. En ella se profundizará en sus mecanismos inmunológicos y terapias emergentes que ofrecen esperanza a los pacientes humanos y animales que luchan contra esta enfermedad.

Este congreso fue oportunidad única para conectarse con expertos líderes en este campo de la Inmunología clínica, compartiendo experiencias y conocimientos, y colaborando en la promoción de la salud de forma integral tanto de nuestras mascotas como de las personas que cuidan de ellas. Esperamos que este evento fomente una mayor comprensión de esta apasionante rama del conocimiento biomédico y su papel esencial en la medicina clínica veterinaria y humana. Esperamos que este Congreso de Inmunología Clínica sea un catalizador para un futuro más saludable y armonioso para todos.

Atentamente,

Dr. Fernando Fariñas Guerrero. Director del Instituto de Inmunología clínica y Enfermedades Infecciosas. Grupo YNMUN Biomedicina. Profesor Honorario del departamento de Microbiología médica. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Coordinador del GEVIG (Grupo de estudio de la inmunidad, infección y vacunación del paciente inmunocomprometido y geriátrico). Miembro del grupo de investigación de Biología y Patología del Sistema Hemato-Linfoide.

TOPICS EN INMUNOLOGIA CLÍNICA

“SEPSIS: ESA GRAN DESCONOCIDA”

Dr. Fernando Fariñas Guerrero

Instituto de Inmunología clínica y Enfermedades Infecciosas Málaga

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en medicina humana. Cada año se diagnostican más de 30 millones de casos, con 5 millones de muertes, comportando una elevada carga económica por la morbilidad a largo plazo que afecta a los supervivientes.

La prevalencia e incidencia de la sepsis en medicina veterinaria no está bien documentada. Los datos disponibles muestran que, en los perros, las tasas de mortalidad asociadas con peritonitis séptica oscilan entre el 21 y el 68%. Otros informes indican tasas del 70% para perros. En gatos con sepsis, se han publicado tasas de mortalidad del 40%. Según estos resultados y otros, parece probable que la sepsis sea una de las principales causas de mortalidad en perros y gatos hospitalizados.

La sepsis es un síndrome clínico que, en medicina veterinaria, actualmente se define como la respuesta inflamatoria sistémica a la infección y se diagnostica documentando las características distintivas de la inflamación sistémica (fiebre, taquicardia, taquipnea y leucocitosis) y una infección concurrente. Los criterios SIRS comúnmente utilizados son sensibles para el diagnóstico de sepsis, pero carecen de especificidad y tienen una utilidad pronóstica limitada. La gravedad de la enfermedad en la sepsis se puede evaluar utilizando sistemas de puntuación como SPI2,5 APPLE, y la puntuación SOFA, pero son insensibles a la disfunción inmune subyacente que caracteriza a aquella.

En medicina humana, se han evaluado biomarcadores de sepsis en un intento de proporcionar un diagnóstico y pronóstico precisos y permitir a los médicos individualizar la atención al paciente. El biomarcador ideal proporciona información biológica sobre el proceso de la enfermedad y mejora nuestra comprensión de la patogénesis. La identificación de un biomarcador que pueda medirse rápidamente en el paciente y que se correlacione con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad en animales pequeños con sepsis avanzaría en la búsqueda de una medicina individualizada. Los reactantes de fase aguda como el amiloide A sérico (SAA) y la proteína C reactiva (PCR), aumentan en gatos y perros con sepsis, pero no son pronósticos. El aumento de las concentraciones de procalcitonina (PCT) es pronóstico en humanos con shock séptico, teniendo una mayor utilidad que la PCR. Los esfuerzos iniciales para medir la PCT en perros no tuvieron éxito, pero ahora existe un ensayo validado que permitirá futuros estudios de PCT en animales de compañía.

Dado que la sepsis es un síndrome definido por la presencia de desregulación inmune e inflamación sistémica, los análisis de citocinas han sido objeto de considerable investigación.

También existe la posibilidad de que se puedan utilizar como biomarcadores los productos moleculares endógenos liberados después del daño tisular, como puede ser la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y el DNA libre de células (cfDNA).

BIOMARCADORES

Proteínas de fase aguda

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína plasmática altamente conservada que se une a patrones moleculares específicos asociados a daños (DAMP) y a patógenos (PAMP). Funciona como un receptor soluble de PAMP. Como tal, la PCR es un componente de la respuesta inmune innata que se sintetiza rápidamente después de una lesión tisular o una infección. Es esta rápida síntesis y correlación con el grado de inflamación lo que ha convertido a la PCR en un biomarcador atractivo en enfermedades críticas. Las concentraciones séricas de PCR aumentan rápidamente en perros con babesiosis, leishmaniosis, leptospirosis, enteritis parvoviral y sepsis. La PCR es muy sensible y ofrece información biológica, pero no puede diferenciar la inflamación infecciosa de la no infecciosa y, aunque es paralela a la gravedad de la enfermedad, normalmente no es pronóstica. La glicoproteína ácida alfa-1 es un biomarcador reconocido de inflamación en gatos, con concentraciones aumentadas reportadas en FIP y neoplasia, aunque tampoco es pronóstica. El amiloide A sérico también puede ser un marcador útil en el gato porque responde rápidamente a una variedad de condiciones inflamatorias e infecciosas. La concentración de fibrinógeno plasmático es sensible a la inflamación en perros, pero el uso de este biomarcador en la evaluación de la inflamación en la sepsis canina se complica por el papel del fibrinógeno en el sistema hemostático. El fibrinógeno es una proteína de fase aguda positiva, pero dado que es el sustrato para la formación de fibrina por la trombina, puede reducirse como resultado del consumo a pesar del aumento continuo de la producción en la inflamación.

Citocinas

Recientemente se ha reconocido la importancia de la *inmunoparálisis* inducida por sepsis en la morbilidad y mortalidad de esta. En medicina humana, existe un enorme potencial para que la medicina de precisión, a través del inmunofenotipado, proporcione intervenciones específicas para la patología subyacente del paciente. Por ejemplo, aquellos pacientes con una respuesta inmune hiperactiva/hiperinflamatoria pueden beneficiarse de terapias antiinflamatorias, mientras que aquellos con respuestas inmunes suprimidas e inadecuadas pueden beneficiarse de terapias inmunoestimulantes. Lograr una mejor comprensión de la naturaleza de las respuestas inflamatorias e inmunes a la sepsis es un primer paso crucial en este esfuerzo en medicina veterinaria. En consecuencia, la elaboración de perfiles de citocinas y quimiocinas puede proporcionar una instantánea del estado inmunológico actual que podría usarse para adaptar el tratamiento.

Las citocinas tienen el potencial de ser biomarcadores ideales para enfermedades inflamatorias e infecciosas al proporcionar sensibilidad, especificidad y conocimiento biológico. Los perros con enteritis parvoviral tienen concentraciones elevadas de TNF- α , y mucho más aquellas razas proclives a padecer esta enfermedad de forma más severa (Rottweiler, Doberman,...). Las citocinas proinflamatorias también se han documentado en otros estados patológicos inflamatorios, incluidos la piometra y el SIRS no séptico. En un estudio de perros con anemia hemolítica inmunomediada, las citocinas asociadas con la actividad y el reclutamiento de los macrófagos fueron pronósticos. Actualmente se dispone de datos de inmunofenotipado que caracterizan la sepsis tanto para perros como para gatos. Esto puede ser particularmente valioso dados los desafíos que supone reconocer y caracterizar la sepsis en gatos.

Procalcitonina

En humanos, la procalcitonina (PCT) es un biomarcador valioso para el diagnóstico de sepsis y también se utiliza como guía terapéutica. En la sepsis, la PCT se origina a partir de leucocitos mononucleares estimulados, y su liberación ocurre a las pocas horas de una provocación con endotoxina antes de volver al valor inicial dentro de las 48 horas siguientes. Aunque aún se desconoce el papel exacto de la PCT en pacientes con sepsis, se ha demostrado que aumenta la liberación de óxido nítrico mediada por la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y, por lo tanto, puede desempeñar un papel en la amplificación de la inflamación. Estudios en humanos sugieren que la PCT puede ser capaz de diferenciar la sepsis bacteriana del SRIS no infeccioso y puede usarse como guía para iniciar la terapia antimicrobiana. En algunos estudios, los niveles de PCT se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden tener valor pronóstico en humanos con sepsis y shock séptico. Hay evidencia de expresión del gen de la procalcitonina tanto en tejidos tiroideos como extratiroideos en perros con SRIS; mientras que, por el contrario, los perros normales sólo expresan procalcitonina en el tiroides. Aunque los primeros intentos de medir la PCT no tuvieron éxito, varios estudios muy recientes han demostrado que la PCT aumenta en perros con endotoxemia y sepsis, y que la PCT es pronóstico en sepsis canina.

ADN libre de células y nucleosomas

La formación de trampas extracelulares de neutrófilos o NETosis ahora se ha descrito en una serie de enfermedades y síndromes en humanos críticamente enfermos, incluidos aquellos con sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, quemaduras, cáncer y traumatismos. Este ADN liberado por la célula puede originarse a partir de células apoptóticas, tejido necrótico o de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Se ha demostrado que el aumento de ADN libre de células (cfDNA) tiene importancia pronóstica en pacientes humanos con sepsis grave y en aquellos con bacteriemia. Como tal, el cfDNA tiene el potencial de proporcionar información biológica sobre el alcance y la naturaleza de la respuesta inmune innata a la infección y la

inflamación. Además de ser un indicador de la naturaleza del proceso de la enfermedad y su gravedad, se ha demostrado que la formación de NET puede contribuir directamente a la patogénesis de la sepsis a través del fenómeno de la inmunotrombosis, mientras que el cfDNA puede inhibir la fibrinólisis mediada por plasmina. También se han detectado concentraciones elevadas de cfDNA en perros con sepsis, y estas concentraciones pueden tener utilidad pronóstica.

- Ómicas

La evaluación de la expresión del gen del huésped se conoce como transcriptómica e implica la medición de los ARN mensajeros (ARNm) del paciente en la sangre o en los leucocitos circulantes. Este enfoque ha sido ampliamente estudiado en medicina humana, pero sólo hay unas pocas publicaciones en medicina veterinaria que fecha. La transcriptómica ofrece el potencial para un diagnóstico rápido de la sepsis y para la estratificación de pacientes con fines pronósticos o terapéuticos. Desde una perspectiva diagnóstica, la transcriptómica ofrece la tentadora posibilidad de diferenciar las infecciones graves de la inflamación no infecciosa.

En medicina veterinaria, recientemente se han publicado varios estudios que utilizan la proteómica para estudiar a perros y gatos con sepsis. La metabolómica es la más reciente de todas estas tecnologías de detección de alto rendimiento. Este proceso implica medir compuestos endógenos y exógenos en la sangre, como ácidos nucleicos, aminoácidos, carbohidratos y lípidos, además de componentes microbianos, y paneles de metabolitos pueden diferenciar a pacientes con sepsis de sujetos sanos y predecir eventos adversos y mortalidad en sepsis.

Cambios en poblaciones celulares inmunitarias

Otros biomarcadores importantes en sepsis son aquellos relacionados con el recuento y tipo celular. Así, la gravedad de la sepsis va a estar relacionada con un recuento de neutrófilos mayor o menor, además de con su índice de maduración. La desviación a la izquierda con bandemia mayor del 3% en perros y del 5% en gatos se correlaciona con un peor pronóstico. La desviación extrema a la izquierda con presencia en sangre periférica de metamielocitos también está asociado a un peor pronóstico en humanos.

La linfopenia también es un parámetro que en la especie humana se asocia a un alto riesgo de muerte en la sepsis, habiéndose descrito alteraciones funcionales permanentes tanto en linfocitos T como B en estos pacientes.

El ratio neutrófilo/linfocito (N/L), se emplea también para establecer la gravedad y el pronóstico de los pacientes humanos con sepsis. Un N/L bajo implica un mayor riesgo de muerte, lo que también se ha visto en perros con sepsis de origen parvoviral.

TERAPIA INDIVIDUALIZADA

A pesar de los avances terapéuticos de la última década en medicina humana, las tasas de supervivencia publicadas en medicina humana para la sepsis no han mejorado significativamente y oscilan entre el 30% y el 64%. Ni que decir tiene que en medicina veterinaria se está en esta misma situación.

Muchos ensayos clínicos en sepsis han probado diversas intervenciones para modular el sistema inmunitario, pero no han dado como resultado la integración de nuevos fármacos en la práctica clínica. Esto sugiere que se deben considerar nuevas estrategias para tratar la sepsis. Nuestra comprensión actual de la fisiopatología de la sepsis puede ser inadecuada para diseñar tales intervenciones, particularmente cuando nos enfrentamos a poblaciones cambiantes de pacientes, los efectos de las intervenciones terapéuticas y la interacción dinámica en constante cambio entre el huésped y el patógeno. La heterogeneidad de la sepsis y de los pacientes que manejamos también es parte del obstáculo que debe superar cualquier terapia novedosa. Dada la complejidad de la respuesta del huésped a la sepsis, puede ser imposible que un solo fármaco beneficie a todos los pacientes con sepsis, pero los biomarcadores pueden ayudarnos a superar algunos de estos problemas. Se pueden utilizar conjuntos de biomarcadores que brindan información sobre la actividad biológica y la fisiopatología para seleccionar pacientes específicos para la intervención, estratificar el riesgo y monitorizar la respuesta al tratamiento.

Los biomarcadores inflamatorios ahora se utilizan ampliamente en humanos para guiar la administración de antimicrobianos en la sepsis, y para respaldar las decisiones de suspender la terapia antimicrobiana y al mismo tiempo minimizar el riesgo. Se han evaluado varios biomarcadores para ayudar a identificar el momento adecuado para suspender de forma segura los antimicrobianos. La procalcitonina es una hormona asociada con la familia de genes de la calcitonina cuya expresión está regulada positivamente en respuesta a endotoxinas o citocinas. Estudios retrospectivos y prospectivos que utilizaron cambios absolutos o relativos en las concentraciones de PCT han demostrado que los pacientes en quienes se suspendieron los antimicrobianos según los valores de PCT recibieron ciclos de tratamiento más cortos sin diferencias en el resultado. La proteína C reactiva también se ha evaluado como parte de un algoritmo de toma de decisiones para la terapia antimicrobiana en pacientes que sufren de sepsis. La terapia antimicrobiana guiada por PCR en humanos se asocia con tiempos antimicrobianos más cortos.

Se desconoce la duración óptima de los antimicrobianos en perros con sepsis, pero los datos de humanos sugieren que podemos reducir de forma segura la duración de la antibioterapia. Los veterinarios suelen basarse en criterios clínicos, clínico-patológicos y radiográficos para interrumpir el tratamiento. Por ejemplo, las recomendaciones actuales para la neumonía canina son continuar con los antimicrobianos durante al menos una semana después de la resolución radiográfica. Los biomarcadores de la respuesta inflamatoria podrían proporcionar una guía superior. La medicina veterinaria no se debe quedar atrás en esto de la medicina personalizada.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Fariñas F. Inflamación, proteínas de fase aguda y proteína C reactiva: bases y utilidad clínica en pequeños animales. BIONEWS VIRBAC. Boletín Informativo sobre avances en Biología.
2. Montealegre F, Lyons BM. Fluid Therapy in Dogs and Cats With Sepsis. *Front Vet Sci*. 2021 Feb 25;8:622127. doi: 10.3389/fvets.2021.622127.
3. Alves F, Prata S, Nunes T, Gomes J, Aguiar S, Aires da Silva F, Tavares L, Almeida V, Gil S. Canine parvovirus: a predicting canine model for sepsis. *BMC Vet Res*. 2020 Jun 15;16(1):199.
4. Burton AG, Harris LA, Owens SD, Jandrey KE. The prognostic utility of degenerative left shifts in dogs. *J Vet Intern Med*. 2013 Nov-Dec;27(6):1517-22.
5. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*. 2022 Dec;86:104363.
6. van der Poll, T., van de Veerdonk, F., Scicluna, B. et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 17, 407–420 (2017).
7. Tavaci T, Akgun N. Sepsis: Immunopathology, immunotherapies, and future perspectives. *Eurasian J Med.*, 2022;54(Suppl. 1):S127-S132.

Actualización en anemia hemolítica inmunomediada y de la inflamación crónica en humanos y animales.

Dr. Alejandro Escamilla Sánchez

1. INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN:

Las anemias hemolíticas inmunomediada (AHIM) son un grupo heterogéneo de anemias debidas a autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de los hematíes. Este evento inmunológico no entiende de especies, desarrollándose de igual modo en la especie humana que en el perro o el gato. Sin embargo, las prevalencias sí que pueden variar entre las mismas.

La AHIM es la enfermedad inmunomediada más frecuente en perros sobre todo la llamada “mediada por anticuerpos calientes”, no ocurre así en gatos donde esta enfermedad autoinmune presenta una incidencia mucho menor aunque cada vez está siendo más frecuente reconocerla y estudiarla.

Pueden clasificarse en idiopáticas o primarias donde se desconoce la causa inicial del proceso y el diagnóstico se realiza por exclusión (en animales domésticos descartar previamente la administración de fármacos/vacunas, presencia de procesos infecciosos o neoplasias como principales agentes etiológicos de AHIM secundarias-*tabla 1-*) y en secundarias a una enfermedad de base, que en humanos generalmente es una enfermedad autoinmune o síndrome linfoproliferativo crónico de tal forma que, aproximadamente la mitad son idiopáticas o primarias, y la otra mitad son secundarias en la medicina humana.

Si desgranamos el nombre de esta entidad, conceptualmente se conoce la anemia como un proceso caracterizado por una reducción del número de eritrocitos circulantes. Como consecuencia, esto ocasiona una disminución del hematocrito (HT) y de la hemoglobina (hb) y con ello una disminución de la capacidad efectiva del transporte de oxígeno. Su primer apellido, hemolítica, atiende a que la anemia se produce por una disminución de la supervivencia de los eritrocitos circulantes observándose una vida media menor a los 100 días (normal 110-120 días). Además, su segundo apellido es lo que hace que sea especialmente interesante, ya que inmunomediada hace referencia a que está ocasionada por una reacción de hipersensibilidad considerada predominantemente de tipo II en la que el sistema inmunitario genera anticuerpos, principalmente IgG aunque también IgM, e IgA, dirigidos directa o indirectamente contra antígenos endógenos expresados en la superficie de los eritrocitos y la consiguiente activación de la vía del complemento. Esta unión de las inmunoglobulinas a la membrana celular puede causar una hemólisis intravascular, una extravascular y aglutinación.

Por ello, la clasificación principal de estas AHIM se hace en base al tipo de anticuerpo y de la temperatura de reacción óptima del mismo, se clasifican así en: anemias hemolíticas autoinmunes por **anticuerpos calientes** (AHIM-C) y anemias hemolíticas autoinmunes por

anticuerpos fríos (AHIM-F). Además hay que describir una hemoglobinuria paroxística por anticuerpos fríos o AHAI mixta descritas fundamentalmente en humanos (Argüello-Marina y cols., 2023)

Tabla 1- Principales causas (que no únicas) de AHIM en las tres especies

| | <i>Perro</i> | <i>Gato</i> | <i>Humano</i> |
|--|--|---|--|
| <i>Origen infeccioso</i> | Erlichiosis, babesiosis, <i>Anaplasma phagocytophilum</i> , leptospirosis, dirofilariosis, histoplasmosis, infecciones víricas | Babesia feliz, Mycoplasmas, <i>Leishmania infantum</i> , Virus de la leucemia felina, Peritonitis infecciosa felina, Virus de la inmunodeficiencia felina, sepsis, infección del tracto urinario, abscesos. | Malaria, babesiosis, <i>Clostridium perfringens</i> , bacterias gram+, Bartonella... |
| <i>Origen neoplásico o autoinmunitario</i> | Linfosarcoma, hemangiosarcoma, leucemia linfocítica, carcinoma pulmonar o gástrico, sarcoma difuso | Leucemias mieloides, linfomas, enfermedades histiocíticas, neoplasias de células plasmáticas, cercinomas y sarcomas. | Trastornos linfoproliferativos, linfomas, leucemia linfática crónica. Numerosos trastornos inmunitarios: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa... |
| <i>Origen farmacológico</i> | Trimetropim-sulfonamida, penicilinas, cefalosporinas, levamisol, dipirona, clorpromazina | Propiltiouracilo | Es un proceso raro pero se ha descrito con frecuencia frente a penicilina y a α -metildopa. |
| <i>Miscelánea</i> | Cebolla, ajo, zinc, diversas vacunas (moquillo y parvovirus), picadura de abeja... | Procesos inflamatorios como: pancreatitis, colangiohepatitis, nefritis intersticiales... | |

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

En esta enfermedad van a predominar los signos clínicos relacionados con la hipoxia tisular. Los signos clínicos de la anemia y la progresión de la enfermedad dependen del mecanismo de hemólisis involucrado. La mayoría de los perros y gatos presentan signos inespecíficos como letargo y pérdida del apetito. Otros hallazgos pueden incluir historia de colapso, debilidad,

palidez de mucosas, intolerancia al ejercicio, taquipnea, disnea, pirexia, vómitos, diarrea y en casos avanzados esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia, taquicardia o incluso un soplo sistólico en los casos más graves (Fariñas-Guerrero F. 2019)

Todos estos síntomas pueden estar presentes en humanos siendo la debilidad (88%), mareo (50%) y la disnea (9%) las presentaciones más frecuentes, seguidos de los signos de hemólisis (ictericia 21% o la coluria 3%) y con menor frecuencia y siendo casos muy graves, vemos hepatoesplenomegalia, hemoglobinuria y signos de fallo cardíaco. Además tanto en AHIM-C como en AHIM-F se ha descrito un riesgo aumentado de trombosis (Hill QA y cols., 2017; Davids y cols., 2019; Jäger y cols., 2020)

Hay que destacar que el inicio, la severidad y los cambios en el hemograma y la bioquímica van a varias dependiendo del tipo de hemólisis (*tabla 2*). Cuando existen reacciones de hipersensibilidad severas, se unen un gran número de anticuerpos a las membranas eritrocitarias y se activa la cascada del complemento. Esta activación resulta en la deposición de componentes del complemento en la superficie eritrocitaria y consecuentemente se ocasionan daños en la membrana que pueden generar canales transmembrana que permiten la entrada de fluido extracelular hacia el interior de los eritrocitos, haciendo que éstos acaben rompiéndose cuando aún se encuentran en circulación. Esto se conoce como **hemólisis intravascular** y suele estar mediado por IgM ya que se piensan que son más efectivas activando al complemento de que las IgG. La hemoglobina liberada al torrente circulatorio se unirá rápidamente a la haptoglobina. Esto conlleva por un lado el descenso de la haptoglobina libre y un incremento de la hemoglobinemia libre que puede llegar a ocasionar una hemoglobinuria si es muy severa la hemólisis ya que la hemoglobina es capaz de atravesar la barrera glomerular y ocasionar daños en los túbulos renales.

Por otro lado, las inmunoglobulinas de superficie y el sistema del complemento pueden interactuar con receptores Fc expresados en el sistema mononuclear fagocítico y resultar en una fagocitosis eritrocitaria. Este proceso ocurrirá fuera de la circulación sanguínea, principalmente en el órgano filtrador de la sangre por excelencia, el bazo, pero también en hígado e incluso en médula ósea. Esta es la conocida **hemólisis extravascular**. En este caso, no se observará hemoglobinemia ni hemoglobinuria ni habrá caída bioquímica de los niveles de haptoglobina.

Tabla2.- Resumen de las diferencias entre hemólisis intravascular y extravascular.

| | HEMÓLISIS INTRAVASCULAR | HEMÓLISIS EXTRAVASCULAR |
|------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| INICIO | Agudo y súbito. Mediado por IgM | Progresivo, crónico, insidioso |
| SEVERIDAD | Anemia severa y muy sintomática | Anemia leve o moderada |

| | | |
|---------------------------|--|---|
| CLÍNICA | Fiebre, escalofríos, hipotensión, shock, orinas oscuras, ictericia tardía | Esplenomegalia, historia de colelitiasis, úlceras en las piernas, orina oscura |
| HEMOGRAMA Y FROTIS | Trombocitosis, leucocitosis. Esferocitos y células fantasmas son comunes | VCM variable, microcitosis si la causa es talasémica. Esferocitos comunes. |
| BIOQUÍMICA | Hemoglobinuria, hemosiderinuria prolongada. Hemoglobinemia, aumenta la LDH, aumenta la bilirrubina indirecta | Hipocolesterolemia. |
| PRONÓSTICO | Reservado | Mejor |
| EJEMPLOS | Válvula cardíaca mecánica, hemólisis postransfusional, hemoglobinuria paroxística fría, AHIM inducida por fármacos, AHIM-F | Esferocitosis, leucemia linfática crónica, AHIM-C, enfermedades autoinmunes (LES), infecciones... |

3.- DIAGNÓSTICO: El primer paso en el diagnóstico es determinar si la causa de la anemia se debe a una disminución de la eritropoyesis, hemorragia o hemólisis. Siempre se requiere ver la anemia, junto con datos bioquímicos de hemólisis y una prueba de Coombs directo positivo. El diagnóstico exacto de la AHIM necesita de la realización de pruebas complementarias como:

- **Hemograma:** Donde suele verse leucocitosis con neutrofilia. Suele ser una anemia de tipo regenerativo con un importante componente reticulocítico (1/3 de los casos pueden ser arregenerativas). Hasta en un 67% de los perros aparece una trombocitopenia inmunomediada concurrente (Síndrome de Evans), con el consiguiente riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID). El VCM y CHCM no aportan fiabilidad porque puede haber discrepancias por la aglutinación sobre todo en AHIM-F.
- **Citología de sangre periférica:** Policromasía. Marcado número de esferocitos en el frotis (>2%) pueden verse esquistocitos delatores de CID. O en los subtipos aglutinantes pueden aparecer células aglutinadas.
- **Citología medular y anatomía patológica:** Hiperplasia eritroide con o sin detención de la maduración, incremento de los plasmocitos y eritrofagocitosis ocasional. En el bazo puede observarse una hematopoyesis esplénica extramedular y acúmulos de hemosiderina. El estudio medular prevalece para casos de AHIM arregenerativa.
- **Bioquímica sérica y urinaria:** Incremento de enzimas hepáticas por la hipoxia. Hiperbilirrubinemia e intensa hemoglobinemia en casos de hemólisis intravascular. Incremento de transaminasas y fosfatasa alcalina. Hemoglobinuria y caída de la haptoglobina. Incremento de la LDH.

- Test de Coombs directo: Para detectar anticuerpos sobre las membranas de los eritrocitos. Positiva en el 60-70% de los casos en perros. Demuestra que la enfermedad es inmunomediada pero no diferencia entre primaria o secundaria.
- Test de aglutinación: Debe diferenciarse de los rouleaux o “pilas de monedas”. Un test de aglutinación positivo es altamente sugestivo de AHIM pero un test negativo no excluye el diagnóstico. Posteriormente hay que realizar un test directo monovalente para determinar específicamente que tipo de inmunoglobulina está implicada.
- Otros: Citometría de flujo, test de fragilidad osmótica, etc.

4.- TRATAMIENTO:

La AHIM la conforma un grupo muy heterogéneo de entidades cuyo diagnóstico específico es especialmente importante para poder individualizar un tratamiento de acuerdo con la patogenia y gravedad de la entidad. De forma general, siempre vamos a contar con unas medidas de soporte y posteriormente tendremos algunos tratamientos dirigidos. Lo imprescindible es preservar la oxigenación normal de los tejidos, la homeostasis ácido-base, la perfusión, la hidratación y la ventilación.

4.1.- Medidas de soporte:

- Transfusión de concentrados de hematíes: En cualquiera de las especies tratadas la transfusión estará indicada en el momento en el que exista una anemia grave con riesgo vital (Sokol y cols., 1999) esto es cuando se presente taquipnea, disnea, taquicardia o bradipsiquia. Un estudio retrospectivo realizado en 450 pacientes humanos hospitalizados concluyó que la gran mayoría de las transfusiones en pacientes con AHIM son efectivas con una incidencia de reacción hemolítica transfusional muy baja y, además, el mayor rendimiento se da cuando el paciente presenta una Hb entre 4 y 5 g/dL. (Sokol y cols., 1999). Del 70 al 90% de los perros requieren al menos una transfusión. Existen estudios en perros en los que se transfunden oxiglobina que mejora la oxigenación tisular pero su es muy controvertido aunque se tendrá que utilizar cuando no se disponga de sangre disponible o bien no sea posible realizar una prueba de compatibilidad sanguínea. Aunque en perros no existe un hematocrito específico que determine la necesidad de transfundir, la mayoría de ellos se transfunden cuando el hematocrito es inferior a 12-15%.

Siempre deben intentar realizarse pruebas cruzadas de compatibilidad sanguínea, de forma general, la autoaglutinación es frecuente en pacientes con AHIM lo que dificulta la diferenciación entre autoaglutinación o aglutinación relacionada con la incompatibilidad sanguínea. En estos casos si no tenemos historia previa de transfusiones tendremos que hacer uso de sangre de donante universal

- Otras medidas de soporte: Fundamental la fluidoterapia, evitar la exposición al frío en

AHIM-F, análogos de eritropoyetina, ácido fólico, inhibidores de la bomba de protones, tromboprolifaxis etc.

4.2.- Terapia inmunosupresora: Dirigida a suprimir la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos y con ello la destrucción de eritrocitos.

- **Glucocorticoides:** Es la primera línea de tratamiento para AHIM-C. En este respecto existen diferencias entre especies. En el caso del humano y del perro la dosis y el fármaco a emplear son similares: **prednisona** a razón de 1-2 mg/kg/día (en perros también puede usarse 1-2mg/kg/12h, o incluso se puede usar prednisolona). En el caso de los gatos podemos usar prednisona o prednisolona, pero la **prednisolona** es hasta cuatro veces más eficaz en ellos que la prednisona y la dosis va de 2-4 mg/kg/24h. En medicina humana está muy definido el concepto de respuesta al tratamiento, siendo aquel que aumenta la Hb en 2 g/dL y normaliza la LDH, la haptoglobina y la bilirrubina indirecta. Sin embargo en perros se considera que la enfermedad está en remisión cuando durante varias semanas se mantiene el hematocrito dentro de la normalidad momento en el que debemos reducir de un 25-50% la dosis de glucocorticoides cada 2-4 semanas. En humanos la desescalada se produce a partir de las 3 semanas y deben transcurrir de 4-6 meses para la suspensión completa para evitar recaídas. En medicina humana si tras 21 días no hay respuesta, se considera refractario y debe suspenderse, además en esta especie, los datos del uso de **dexametasona** son limitados y no sugieren que sea superior a la prednisona (Hill QA y cols., 2017). Sin embargo en perros y gatos, la dexametasona sigue siendo primera línea cuando no toleran bien la prednisona o prednisolona o bien cuando presentan problemas cardíacos (dosis de 0.125-0.25 mg/kg/24h). En las tres especies pueden usarse bolos de glucocorticoides en formas agudas muy graves durante 2-3 días para conseguir una remisión rápida y una inmunosupresión.

Hay que destacar que en el caso de la medicina humana, existe un consenso internacional que recomienda como primera línea el tratamiento combinado de **glucocorticoides con rituximab** (anti-CD20) en casos graves como: Hb <8g/dL, AHIM por IgA, AHIM mixta y en el Síndrome de Evans (+ trombopenia autoinmune). Esto se ha demostrado en estudios prospectivos aleatorizados (Birgens y cols., 2013; Barcellini y cols., 2014; Hill QA y cols., 2017; Michel y cols., 2017).

En el caso de medicina humana, frente a una AHIM-F las tasas de control de la enfermedad con corticoides es muy baja y precisan dosis muy altas (Berentsen y cols., 2020). Por lo tanto el tratamiento de elección es el **rituximab** en monoterapia, cuatro dosis semanales de 375mg/m² con una tasa de respuesta del 40-60%. La mayoría de los pacientes recaen. Otro esquema muy utilizado es **rituximab junto con quimioterapia**

(fludarabina o bendamustina) que incrementan tanto la tasa como el tiempo de respuesta, presentando una menor toxicidad el esquema bendamustina-rituximab (combinación de primera elección para pacientes fit (Murakhovskaya y cols., 2020).

- **Tratamientos de segunda línea:** Aquí nos encontramos con una amplia variedad de tratamientos donde la medicina humana ha avanzado mucho más rápido y contamos con un abanico mucho más extenso, pero que en la mayoría de los casos son económicamente inalcanzables para la medicina veterinaria o, por desgracia, no existen estudios de su eficacia en animales.

Actualmente en personas, y salvo si se ha utilizado en primera línea, la recomendación de segunda línea es **rituximab** a dosis de 375mg/m² una vez a la semana durante 1 mes. Con una tasa de respuestas del 80% de 3-6 semanas. Además, muy recientemente un ensayo clínico (NCT01345708) valora la utilización de una dosis de rituximab mucho menor (100 mg semanales, 4 dosis) junto con prednisona 1mg/kg/día durante 30 días seguido de descalada, mostrándose una respuesta del 100% con una respuesta mantenida del 90% al año (Argüello-Marina y cols., 2023).

En pequeños animales, la **azatioprina** y la **ciclosporina** son los fármacos más utilizados para conseguir una inmunosupresión completa y bajar los glucocorticoides (reduciendo sus efectos adversos). Ambos fármacos necesitan hasta una semana para que aparezca la actividad completa. La azatioprina disminuye la función de los linfocitos T y es relativamente económica aunque hay descritos cuadros de toxicidad hepática aguda (Stockham y cols., 2008). Dada su actividad mielosupresora se recomienda revisiones semanales del hematocrito. Hay estudios que sugieren que la azatioprina no reporta beneficios en perros. La ciclosporina por el contrario, es muy usada. Inhibe la función de los linfocitos T y evita la producción de IL-2. No produce mielosupresión por lo que su uso es recomendado en perros con formas no regenerativas de AHIM.

En el momento en que la enfermedad entre remisión se recomienda disminuir primero el tratamiento con glucocorticoides y posteriormente el tratamiento con azatioprina o ciclosporina.

La **ciclofosfamida** produce mielosupresión irritación gastrointestinal y cistitis hemorrágica estéril. En algunos casos aumenta hasta la tasa de mortalidad.

- **Tratamientos de tercera línea:** En pequeños animales, en casos de AHIM refractaria o severa, se consideran el empleo de **micofenolato de mofetil** (efectos adversos gastrointestinales y a veces, severos) o **leflunomida** (ambos con un coste económico muy elevado) en sustitución de ciclosporina o de azatioprina y concomitante con el

tratamiento corticoideo. Así mismo la administración de inmunoglobulina intravenosa humana (IgIVh) se emplea en pequeños animales en caso muy graves con un efecto inmunosupresor muy potente, que se sospecha que es por unión de la IgIVh a los receptores Fc de los macrófagos compitiendo con la unión a éstos de los eritrocitos cubiertos por anticuerpos y evitando con ello su destrucción. Pero esta terapia es económicamente muy elevada y, además, pueden presentar reacciones alérgicas con su utilización.

La **esplenectomía** es usada en casos muy seleccionados en humana en AHIM-C cuando son refractarios incluso al rituximab, sin embargo en AHIM-F está totalmente contraindicada. En perros y gatos se deja esta opción para casos de recidivas o crónicos. Entre el 50 y el 80% de los casos responden bien a la esplenectomía, algunos estudios en perros indican que la esplenectomía en perros con AHIM es superior al tratamiento médico. Pero antes de tomar la decisión debemos de conocer muy bien el tipo de anemia hemolítica a la que nos enfrentamos ya que las causadas por anticuerpos IgM y/o complemento promueven la destrucción del eritrocito en el hígado y no en el bazo.

La **plasmaféresis** (eliminación de anticuerpos o inmunocomplejos) en personas se emplea ocasionalmente y en el perro y el gato está por estudiar aun su eficacia.

- Fármacos en estudio en AHIM-C: Fostamatinib (fase 3 EECC), nipocalimab (fase 3 EECC), pegcetacoplan (fase 2 EECC), parsacalisib (fase 2 EECC), bortezomib + anti-CD20 (fase 2 EECC).
- Fármacos en estudio en AHIM-F: Sutimlimab (fase 3 EECC), eculizumab (fase 2 EECC), pegcetacoplan (fase 2 EECC), ibrutinib (estudio retrospectivo).

4.3 **Terapia anticoagulante**: En el caso de los perros y gatos el tromboembolismo es la principal complicación que sufren. La **heparina no fraccionada** es relativamente económica y fácil de monitorizar con los tiempos de tromboplastina parcial activada. Suelen ser útiles dosis de 200-250 UI/kg cada 6 horas SC. La **heparina de bajo peso molecular** es más segura que la heparina no fraccionada, pero su elevado coste resulta prohibitivo, especialmente en terapias prolongadas. También en perros y gatos se intenta la inhibición de la función plaquetar con dosis muy bajas de **aspirina** (0,5 mg/kg cada 24 h PO). En algunos estudios se ha utilizado **clopidrogel** como fármaco antiplaquetario pero no hay evidencias que afirmen que es más efectivo que la aspirina a dosis bajas de forma profiláctica.

¿Qué hay de nuevo en la enfermedad inflamatoria intestinal? Una visión comparada animal y humano

Dr. Ángel Sainz Rodríguez

Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Hospital Clínico Veterinario Complutense.
Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica de importancia en gastroenterología humana. En diferentes especies animales se describen enfermedades similares, destacando entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal de perro y del gato.

Aunque bajo estas denominaciones se incluyen enfermedades diferentes con signos clínicos similares, son a su vez múltiples las similitudes tanto en su etiopatogenia como en su diagnóstico y tratamiento. Por todo ello, el abordaje *Una Salud* parece muy apropiado a la hora de integrar los conocimientos existentes en las diferentes especies y avanzar en los mismos, siempre teniendo en cuenta el medio ambiente común en el que conviven y que probablemente es un factor decisivo en la instauración y desarrollo de estas patologías.

A continuación, se exponen algunas cuestiones, en especial, similitudes y diferencias, para la reflexión sobre la enfermedad inflamatoria intestinal animal y humana desde un punto de vista comparado:

- La enfermedad de Crohn produce una ulceración transmural de cualquier parte del tracto gastrointestinal, afectando más a toda la pared de ileon y colon. La colitis ulcerosa cursa con una inflamación difusa de recto y colon, afectando fundamentalmente a la mucosa y a la parte superficial de la submucosa. La EII en perros y gatos es muy similar, en este sentido, a la colitis ulcerosa humana.
- En todas las especies, se considera que es una enfermedad inmunomediada multifactorial que resulta de la interacción del sistema inmunitario, de factores externos como la microbiota y de la base genética del paciente. En este sentido, tanto en el hombre como en el perro se considera una enfermedad con base poligénica compleja.
- En la actualidad muchas personas, perros y gatos comparten el mismo espacio y, en ocasiones, los mismos hábitos. Tanto en medicina humana como veterinaria se han reconocido diferentes factores de riesgo comunes relacionados con la dieta o con la administración de determinados fármacos, como los antibióticos. El riesgo asociado con la administración de anticonceptivos orales en las mujeres podría relacionarse con el mayor riesgo detectado en perras ovariectomizadas y el factor protector del estradiol sugerido en algunos estudios. Igualmente, la existencia de antecedentes digestivos en personas y en perros es un factor de riesgo para la presentación de EII.
- Recientes metaanálisis indican que el contacto entre personas y animales (tener un animal de compañía o estar en contacto con animales de granja) puede ser un factor protector para no presentar EII.

- Cuando se compara la microbiota de perros y de personas con EII, ambas muestran muchas similitudes (menor diversidad) y también alguna diferencia, probablemente motivada por otros factores ambientales, fundamentalmente dietéticos.
- La respuesta inmunitaria en enfermedad de Crohn es fundamentalmente de tipo Th1, en colitis ulcerosa es de tipo Th2, mientras que en perros y gatos suele verse una activación mixta Th1-Th2.
- El cuadro clínico es muy similar entre especies, si bien en las personas son más habituales las manifestaciones extraintestinales de la EII. El aspecto endoscópico e histológico de la EII en perro y gato es más similar al encontrado en pacientes con colitis ulcerosa que con enfermedad de Crohn.
- Aunque la etiología de estos pacientes no se conoce, las recientes investigaciones sobre la colitis ulcerosa-histocítica del perro han supuesto un avance extraordinario al reconocerse como agente causal a *E. coli*. Desde su reconocimiento, esta entidad se trata con antibioterapia. Este hecho tiene una gran importancia desde un punto de vista de medicina comparada y ha dado lugar a numerosas investigaciones al respecto en Medicina Humana. Por otro lado, aunque aún faltan muchos estudios por realizar, *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* se ha implicado en la etiopatogenia de la EII del hombre, con la importancia que ello tiene desde un punto de vista zoonótico.
- Algunos biomarcadores para el diagnóstico de EII, como la detección de pANCA's o pASCA's, se han utilizado con éxito tanto en personas como en perros, si bien no pueden sustituir a las técnicas diagnósticas convencionales. Igualmente, tanto en personas como en perros son eficaces los mismos indicadores pronósticos como la calprotectina fecal, la proteína C reactiva o la albúmina.
- Los protocolos terapéuticos utilizados en veterinaria también son utilizados en medicina humana. La diferencia fundamental es el uso generalizado en personas con EII de diferentes biológicos como los fármacos anti-TNF alfa (especialmente, el infliximab). Estos fármacos aún no están disponibles en veterinaria, fundamentalmente por motivos económicos, si bien la aprobación y comercialización de otros fármacos similares para su uso en otras patologías del perro son hechos prometedores para el futuro próximo.
- Un pequeño porcentaje de personas con EII requieren un tratamiento quirúrgico, hecho que es absolutamente excepcional en perros y gatos. Probablemente en ello incide la diferencia en las formas de presentación en personas y animales.
- La utilización de dietas de eliminación y de dietas ultra-bajas en grasa es una herramienta muy útil en el manejo de la EII en perros y gatos. Algunos casos graves con falta de respuesta a tratamientos inmunosupresores potentes responden favorablemente a esta estrategia dietética estricta única, lo que ha llamado poderosamente la atención a los profesionales de la salud. La instauración de este tipo de dietas y su cumplimiento terapéutico son relativamente sencillas de conseguir en medicina veterinaria, en comparación con lo que ocurre en personas, y podrían suponer un salto cualitativo en el manejo de los pacientes.

- Los trasplantes de microbiota fecal han mostrado resultados clínicos prometedores, especialmente en pacientes con colitis ulcerosa, si bien aún las evidencias son escasas. En los pocos estudios realizados en perros, se sugiere que este tratamiento podría ser útil en los casos menos graves o como tratamiento coadyuvante.

En conclusión, son precisas nuevas investigaciones para evaluar correctamente la relación entre EII en personas y animales. La realización de estudios paralelos y coordinados en las diferentes especies sobre estas complejas enfermedades, bajo el pilar de *Una Salud*, puede ayudar a clarificar las numerosas incógnitas que aún se tienen sobre su etiopatogenia, lo que podría a su vez redundar en mejoras en los métodos diagnósticos y, especialmente, en el tratamiento de los enfermos en las diferentes especies animales.

Asma del gato y del niño desde una óptica One Health

Dr. José Alberto Montoya-Alonso

Clínica Veterinaria e Investigación Terapéutica.

Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias.

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por una serie de hallazgos clínicos que reflejan la presencia de una obstrucción crónica, difusa y paroxística o reversible, de la vía aérea inferior, generalmente, de naturaleza inflamatoria. Para muchos clínicos se trata de un síndrome que identifica al paciente con ciertas manifestaciones clínicas principalmente respiratorias cuyas causas no están terminadas de definir y que pueden variar de unos sujetos a otros y determinar diferentes fenotipos del proceso.

El asma infantil y el asma felina son dos condiciones que afectan a las vías respiratorias de los niños y los gatos, respectivamente. Ambas se caracterizan por una inflamación de los bronquios, una producción excesiva de moco y una dificultad para respirar, especialmente al exhalar. Los síntomas pueden variar desde una tos leve hasta una crisis asmática que requiere atención médica urgente.

La relación entre el asma felino y el asma infantil es compleja y aún no se comprende completamente. Sin embargo, hay algunas investigaciones que sugieren que existe una conexión entre ambas condiciones. El asma felina y el asma infantil son dos afecciones respiratorias que comparten algunas similitudes. Ambas se caracterizan porque la inflamación de las vías respiratorias puede ser causada por la exposición a alérgenos o irritantes, o por una combinación de ambos, lo que dificulta la respiración y produce disnea y otros síntomas respiratorios. Sin embargo, existen algunas diferencias importantes entre la enfermedad en las dos especies.

Algunos estudios han sugerido que la exposición temprana a los gatos puede tener un efecto protector contra el desarrollo del asma infantil, mientras que otros han encontrado que puede aumentar el riesgo de sensibilización alérgica.

Se ha demostrado que los niños que vivían con gatos tenían un 30 por ciento más de probabilidades de desarrollar asma que los niños que no vivían con gatos. Se cree que la exposición a antígenos felinos puede desencadenar una reacción alérgica en los niños. Sin embargo, este riesgo no es causado sólo por la exposición a sustancias alergénicas felinas, sino que además influyen otros factores.

Otros estudios han encontrado que los niños que habían sido expuestos a antígenos felinos en la primera infancia tenían un mayor riesgo de desarrollar asma en la edad adulta. La evidencia

es contradictoria y depende de varios factores, como la genética, la edad de los pacientes y el tipo de exposición.

En cuanto al tratamiento, el asma infantil y el asma felino se basan en el uso de medicamentos que reducen la inflamación y dilatan las vías respiratorias, como los corticoides y los broncodilatadores. Estos fármacos se pueden administrar por vía oral, inyectable o inhalada. Además, es importante evitar o minimizar el contacto con los alérgenos o irritantes que desencadenan los síntomas. En algunos casos, se puede recurrir a la inmunoterapia.

A continuación, vamos a hacer un breve repaso del proceso en los niños y en los gatos.

Asma del lactante e infantil

El asma infantil y del lactante es una enfermedad muy frecuente que a menudo está subdiagnosticada e inadecuadamente tratada. En este proceso, las vías respiratorias del bebé se inflaman, edematizan y se estrechan, lo que dificulta la respiración. Los síntomas más comunes son sibilancias, tos y disnea.

El asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia, y provoca una merma importante en la calidad de vida de los enfermos y sus familias, y un elevado coste económico para los enfermos y para la sociedad. El asma suele originarse en la infancia y su prevalencia en la edad pediátrica en España se estima en torno al 10 %, si bien varía de unas zonas a otras y en diferentes edades.

La sintomatología y tratamiento del proceso es diferente en los lactantes, los niños preescolares, los escolares y los adolescentes. En los dos primeros años de vida, la forma de presentación más frecuente son los episodios recurrentes de disnea, tos y sibilancias. La mayoría de los bebés con asma del lactante suelen superar la afección a los 6 años (edad escolar).

Los síntomas más frecuentes del niño asmático incluyen: sibilancias y/o estridores; tos, que puede ser seca o productiva; disnea; agitación o inquietud; piel cianótica alrededor de los labios o la punta de la nariz y retraso en el crecimiento. Otros síntomas que pueden aparecer son: fiebre, rinorrea y dificultad para comer o dormir.

La etiología del asma infantil no se conoce completamente. Sin embargo, se sabe que es una combinación de factores genéticos, ambientales y de una amplia gama de factores de riesgo. Los factores genéticos pueden aumentar el riesgo de que un bebé desarrolle asma hasta en un 50 por ciento.

Los factores de riesgo ambientales que pueden desencadenar los síntomas del asma del lactante más frecuentes incluyen: infecciones respiratorias virales, como el resfriado común o la gripe; antígenos, como el polen, el polvo o los ácaros del polvo o la caspa de los animales e irritantes,

como los perfumes, el humo del tabaco, o de la cocina y la contaminación atmosférica entre otros.

El diagnóstico se basa en los síntomas del bebé (sibilancias, tos y disnea) y en los resultados de las pruebas específicas que incluyen: radiografías, pruebas de función pulmonar y alérgicas.

El tratamiento del asma del lactante e infantil se centra en controlar los síntomas y prevenir las crisis. Los medicamentos que se utilizan para tratar el asma del niño incluyen los broncodilatadores, que ayudan a abrir las vías respiratorias, y los corticosteroides, que reducen la inflamación.

Como hemos señalado, en la mayoría de los casos, el asma del lactante mejora a medida que el bebé crece. Sin embargo, algunos bebés pueden seguir teniendo asma durante la infancia y la edad adulta. En ciertos casos, se puede utilizar tratamiento inmunoterápico específico.

Para prevenir el asma infantil y del lactante además de seguir el tratamiento prescrito por el médico, los padres o cuidadores de bebés y/o niños con asma también pueden ayudar a controlar la enfermedad manteniendo un hogar libre de alérgenos y humo del tabaco. También es importante que la alimentación sea adecuada, el ejercicio fomentado y el descanso respetado y controlado.

Asma felina

El asma felina es una patología bronquial crónica de alta incidencia, con características fisiopatológicas similares al asma alérgico humano.

Se define por una inflamación y estrechamiento de los bronquios, lo que dificulta la respiración. Se manifiesta por una respuesta inmune con predominio de linfocitos T² helper frente a alérgenos e irritantes ambientales.

Se calcula que el asma felina afecta entre un 1% y un 5% de los gatos y de forma más habitual a los gatos de edad joven a media. La edad media de detección y diagnóstico se ha fijado en cuatro o cinco años.

Los síntomas del asma felina incluyen: tos, a menudo con moco; disnea; estridores y sibilancias; taquipnea y/o oligopnea; fatiga o letargo y anorexia o hiporexia.

El asma felina puede ser causada por una variedad de factores, incluyendo la reacción alérgica al polen, polvo y moho. En algunos casos, el asma puede ser desencadenada por un irritante, como el humo de los cigarrillos o los productos de limpieza.

El diagnóstico del asma felino puede ser difícil, ya que los síntomas pueden ser similares a los de otras enfermedades respiratorias. El veterinario realizará un examen físico completo del gato, así como pruebas diagnósticas como radiografías, análisis de sangre, pruebas de función pulmonar (pletismografía) y pruebas alérgicas.

El tratamiento del asma felino se centra en controlar la inflamación y la obstrucción de las vías respiratorias con: broncodilatadores y esteroides. También se puede usar inmunomoduladores. En casos graves, el gato puede necesitar hospitalización para recibir oxígeno y tratamientos parenterales.

Los gatos con asma felina pueden llevar una vida normal con un tratamiento adecuado.

Del mismo modo que en los niños, hay una serie de medidas higiénicas que pueden ayudar a controlar la enfermedad en el gato. Algunas de estas son: mantener el entorno del gato limpio y libre de alérgenos e irritantes; evitar exponer al gato al humo del tabaco y a otros productos químicos; usar productos de limpieza sin fragancia; proporcionar al animal una dieta equilibrada y mantenerlo en un peso adecuado. Y por supuesto, seguir las instrucciones terapéuticas del veterinario.

Como hemos podido comprobar en lo expuesto, las similitudes entre la presentación de asma en las dos especies son muy grandes en todos los aspectos clínicos. Estas certezas clínicas deberían servir de base para estudios de patología comparada atendiendo a los principios de la doctrina *One health*.

En conclusión, hay algunas investigaciones que sugieren que existe una conexión fisiopatológica y clínica entre el asma felino y el asma infantil. Sin embargo, aún no se comprende completamente la naturaleza de esta correlación. Se necesitan más investigaciones conjuntas y multidisciplinarias para determinar esta causalidad y extraer conclusiones con validez clínica.

Terapias Avanzadas. ¿Qué Nuevas Herramientas Terapéuticas tendremos a Futuro en el Tratamiento de las Enfermedades Inmunomediadas?

Dr. Antonio J. Villatoro

Las terapias avanzadas han surgido en estos últimos años como una nueva especialidad basada en potenciar los efectos reparadores del propio organismo. Son medicamentos altamente innovadores que se basan en diferentes estrategias: el uso de genes (terapia génica), células (terapia celular) o productos diseñados por una combinación de ellas a través de bioingeniería médica (ingeniería tisular).

La utilización de las células como elementos terapéuticos es lo que conocemos como terapia celular. Existen una gran cantidad de tipos celulares que son candidatos para emplear en terapia celular, pero son sin duda alguna, las Células Madre (CM) son las estrellas en esta especialidad gracias a sus prometedores resultados.

De una manera muy simple la CM se pueden clasificar atendiendo a su origen. Por un lado, las denominadas CM embrionarias que proceden de las primeras fases del desarrollo del embrión. Este tipo celular demuestra un enorme potencial regenerador, siendo capaz de dar origen a todos los tipos celulares del organismo. Sin embargo, esta capacidad es la que ha limitado actualmente mucho su empleo clínico, al ir asociado también a su alto potencial de desarrollar tumores.

Por otro lado, tenemos CM extraembrionarias, que son obtenidas de aquellas estructuras que envuelven al feto durante la gestación, como placenta, el cordón umbilical o el líquido amniótico. Tienen menor capacidad de diferenciación en otros tejidos, pero no poseen el potencial oncogénico de las embrionarias. Por último, existe otro interesante grupo de células madre que son las que posee el individuo adulto en muchos de sus tejidos.

Entre todos estos tipos celulares, destacan las llamadas células mesenquimales (MSC), que posee una serie de características que las hacen ideales para su uso en terapia celular. Cumplen una función primordial al ser las encargadas de mantener la homeostasis y reparación de aquellos órganos o tejidos en las cuales se localizan. Su mecanismo de acción es paracrino, realizado a través de multitud de productos secretados que se engloban en el concepto de secretoma. De entre todos los mecanismos de acción que realiza las MSC, destaca sobre todo su capacidad de modular el sistema inmune. Este efecto ha hecho de este tipo celular una estrella entre todas las estrategias de modulación hoy existentes, haciendo que la terapia celular con MSC sea una gran alternativa terapéutica en multitud de patologías inmunomediadas. De esta manera, la interacción de las MSC y su secretoma con diferentes tipos celulares del sistema inmune permite diferentes efectos sobre las mismas, y con ello, modular las respuestas aberrantes que se producen en muchas de estas patologías.

Una característica muy importante de las MSC es su capacidad de ser inmuno-evasivas al no ser reconocidas por el sistema inmunitario. Estas características permitirán su utilización en individuos distintos a sus donantes (terapia celular alogénica), que aporta enormes ventajas para su posible logística, resultados y aplicación. Otras importantes propiedades de las MSC es su capacidad de migrar hacia los tejidos dañados (anidamiento) para iniciar el proceso reparador.

Durante el envejecimiento, como consecuencia de los cambios inherentes a la edad, uno de los primeros efectos que notamos con el paso de los años es la disminución del número de células madre. Conforme se incrementa la edad va disminuyendo el número de MSC y sus capacidades, por tanto, vamos perdiendo capacidad regeneradora y reparadora, cuya consecuencia final es el propio envejecimiento. Con la edad, las MSC van a sufrir una serie de cambios epigenéticos que modifican su potencial y capacidad de diferenciación a diferentes tejidos. Destacar la alteración en el potencial de diferenciación hacia tejido óseo y adiposo, produciendo un desequilibrio a favor de la adipogénesis en detrimento de la osteogénesis, conduciendo a la sustitución progresiva de tejido óseo por grasa a nivel de médula ósea. Por tanto, las MSC de individuos viejos tienen mayor tendencia a diferenciarse hacia tejido graso que hacia tejido óseo, lo cual, a nivel general del organismo, independientemente de otros factores, van a favorecer que con la edad aumenten nuestras reservas grasas y disminuya nuestra masa ósea, predisponiendo al incremento de peso y a las fracturas óseas.

Por otro lado, las MSC también han sido descritas como participes en determinadas enfermedades al presentar un comportamiento disfuncional y por tanto ser responsables de la fisiopatología de la enfermedad.

Entre todas estas fuentes de MSC, vemos que es el tejido adiposo el que mayor número de MSC alberga, de manera que por cada millón de células de tejido adiposo solo hay unas 40.000 MSC. Por ello, de cara a su futura utilización como producto, se necesita de técnicas específicas de aislamiento, caracterización, cultivo y conservación que nos va a permitir conseguir las cantidades necesarias para la terapia.

En los últimos años, la terapia con células madre en medicina veterinaria ha abierto interesantes perspectivas terapéuticas en enfermedades de difícil solución. La medicina veterinaria es pionera en el uso clínico de MSC desde hace 20 años para el tratamiento de tenopatías en el caballo con resultados muy relevantes.

La bioingeniería de tejidos es un campo multidisciplinar que aplica los principios de la ingeniería, la biología y la química, entre otros, al desarrollo de sustitutos biológicos destinados a restaurar, mantener o mejorar una función tisular deteriorada o perdida.

Como hemos comentado, el mecanismo de acción de las MSC es paracrino y se lleva a cabo a través de su secretoma, el cual está compuesto por diferentes productos solubles y por nanovesículas secretadas por las células entre las que destacan los exosomas. El uso del secretoma o de algunos de sus componentes como los exosomas, ha demostrado producir un alto nivel de eficacia en el tratamiento de diferentes enfermedades, similar al de las propias células, pero sin necesidad de las mismas.

Así, el uso del secretoma o de sus exosomas, abre nuevas estrategias terapéuticas en diferentes enfermedades, presentando una perspectiva prometedora como productos farmacéuticos, permitiendo mejores posibilidades logísticas y de conservación, así como una disponibilidad inmediata.

Actualmente estamos trabajando con diferentes estrategias para modificar el perfil secretor y, por tanto, los componentes del secretoma de las MSC. Con esta estrategia intentamos reproducir en cultivo celular, las mismas condiciones fisiopatológicas de una enfermedad, y así conseguir un perfil de secreción mucho más específico frente a la patología a tratar. Diferentes técnicas en el acondicionamiento de los cultivos, como la hipoxia, la privación de suero, la estimulación con diferentes moléculas (factores de crecimiento o citocinas) o la manipulación genética de las células, nos están permitiendo obtener secretomas o componentes (exosomas) con diferentes composiciones que pueden ser más eficaces para el tratamiento de patologías específicas.

Otra estrategia que en los últimos años ha supuesto un enorme avance en biomedicina ha sido el empleo de la terapia de células T con receptores quiméricos (*CAR-T cell*), representando un arma muy importante en la terapia de diferentes procesos oncológicos refractarios a otras terapias. La terapia de células T CAR también es en ocasiones referida como un tipo de terapia génica celular debido a que involucra la alteración de los genes dentro de las células T para ayudar a combatir el cáncer.

Básicamente la estrategia es hacer que las células T luchen contra el cáncer al modificarlas en el laboratorio para que puedan destruir a las células cancerosas de una manera más eficiente frente a un antígeno tumoral específico.

Aprovechando estas estrategias actualmente ya se trabaja en la utilización de las CAR-T cell como elemento terapéutico en patologías inmunomediadas, con resultados muy prometedores frente al lupus eritematoso sistémico.

En unos años, los avances biotecnológicos y el mejor conocimiento de las vías moleculares de las patologías inmunomediadas, van a permitir estrategias terapéuticas muy sofisticadas, con alta eficacia y mínimos efectos secundarios que transformaran la forma de abordar dichas patologías

Referencias

- M. Colombo, G. Raposo, C. Thèry. (2014). Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 30: 255–89.
- O. De Jong, B. Van Balkom, R. Schiffelers, C. Bouten, M. Verhaar. (2014). Extracellular vesicles: potential roles in regenerative medicine. *Frontiers in Immunology* 5: 1-13.

- *P. Vader, X. Breakefield, M. Wood. (2014). Extracellular vesicles: emerging targets for cancer therapy. Trends in Molecular Medicine. 20(7): 385-393.*
- *Ma, J. et al. Exosomal microRNAs in giant panda (Ailuropoda melanoleuca) breast milk: potential maternal regulators for the development of newborn cubs. Sci Rep. 2017.*
- *Villatoro AJ et al. Canine colostrum exosomes: characterization and influence on the canine mesenchymal stem cell secretory profile and fibroblast anti-oxidative capacity. BMC Vet Res. 2020.*
- *Zargar MJ et al. Therapeutic role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in respiratory disease. Stem Cell Res Ther. 2022.*
- *Li T et al. The Therapeutic Potential and Clinical Significance of Exosomes as Carriers of Drug Delivery System. Pharmaceutics. 2022*
- *Adriano B et al. Milk exosomes: Nature's abundant nanoplatform for theranostic applications. Bioact Mater. 2021.*
- *Kim, H et al. Recent Advances in Exosome-Based Drug Delivery for Cancer Therapy. Cancers. 202.*
- *Zhou B et al. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. Signal Transduct Target Ther. 2020.*
- *Litvinova LS et al. Human Mesenchymal Stem Cells as a Carrier for a Cell-Mediated Drug Delivery. Front Bioeng Biotechnol. 2022.*
- *Babajani A et al. Recent Advances on Drug-Loaded Mesenchymal Stem Cells With Anti-neoplastic Agents for Targeted Treatment of Cancer. Front Bioeng Biotechnol. 2020*
- *Cao B et al. Stem cells loaded with nanoparticles as a drug carrier for in vivo breast cancer therapy. Adv Mater. 2014*
- *Moreno R. Mesenchymal stem cells and oncolytic viruses: joining forces against cáncer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021*
- *Villatoro AJ, et al. Suicide gene therapy by canine mesenchymal stem cell transduced with thymidine kinase in a u-87 glioblastoma murine model: Secretory profile and antitumor activity. PLoS One. 2022*
- *Mitra R et al. Antitumour immune responses. Expert Rev Mol Med. 2003*
- *Singh AK et al. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. Lancet Oncol. 2020*
- *Wang Z et al. New development in CAR-T cell therapy. J Hematol Oncol. 2017.*
- *Sánchez-Escamilla M et al. CAR T cells: The future is already present. Med Clin . 2019*

Actualización en encefalopatías inflamatorias/ inmunomediadas en medicina humana

Pedro J. Serrano Castro

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA-Plataforma Bionand)
Hospital Universitario Regional de Málaga. Universidad de Málaga

En esta charla hemos querido sintetizar el proceloso mundo de la inmunidad y del SNC, enfocándonos en la encefalopatía con base inmunomediada y las estrategias terapéuticas a desarrollar.

Los mecanismos en los que se puede producir disrupción de la barrera hematoencefálica (cuyas siglas en inglés son BBB) puede estar inducidos por inflamación periférica y sistémica, provocando:

- Cambios en uniones estrechas.
- Daño a las células endoteliales.
- Activación de astrocitos y microglía.
- Alteración de múltiples vías de transporte y receptores.
- Penetración de células inmunes periféricas.

El SNC posee una inmunidad innata siendo la microglía y los macrófagos cerebrales **células de linaje mieloide estratégicamente localizadas por el parénquima cerebral y las regiones barrera** (espacio perivascular, meninges y plexo coroideo). Sus funciones biológicas consisten en degradar células muertas y detoxicar elementos de degradación celular. Las microglías son las células inmunitarias primarias del SNC. Funcionan como sensores activos de alteraciones en su microentorno y contribuyen a restaurar la homeostasis tisular. Además de servir como "los macrófagos del cerebro", estudios recientes han establecido que la microglía es un tipo de célula crucial que contribuye al desarrollo, la función y la reparación normal del SNC (*Gomez-Nicola y Perry 2015*). La microglía es el primer tipo de célula que responde a una lesión del SNC, y a esta reacción microglial le sigue la astrocitosis reactiva. La activación microglial es bastante común en diversas neuropatologías, incluyendo el dolor neuropático, la neurodegeneración y la lesión cerebral traumática (LCT). Estudios recientes han ilustrado el papel crucial de las moléculas secretadas por la microglía activada en la inducción de la astrocitosis reactiva y la regulación de las reacciones inmunitarias astrocíticas. El SNC cuenta con una red local de células inmunitarias que lo defienden frente a agresiones patógenas, lesiones o estrés mediante la regulación transitoria de los procesos inflamatorios (Klein y Hunter, 2017). La microglía y los astrocitos

residentes son las principales células inmunitarias innatas del SNC, que inician una respuesta inmunitaria ante cualquier insulto al cerebro o la médula espinal y le ayudan a recuperarse del estrés y las lesiones (Farfara y otros 2008; Ransohoff y Brown 2012). La microglía, las células inmunitarias "profesionales" de origen mieloide, está equipada para detectar y eliminar patógenos, células dañadas y restos celulares. Por otro lado, los astrocitos se han definido tradicionalmente como células de apoyo para las neuronas, que ayudan a mantener la homeostasis del SNC y las funciones neuronales (Haydon y Carmignoto 2006). También se reconoce el papel de los astrocitos en la restricción de la entrada de células inmunitarias en el parénquima del SNC a través de la barrera hematoencefálica (BBB) (Bechmann y otros 2007). Cada vez hay más pruebas que destacan el papel crucial de los astrocitos en la regulación de las respuestas inmunitarias locales y adaptativas (Farina y otros 2007; Klein y Hunter 2017).

La microglia presenta receptores innatos: Toll-Like Receptor (TLR), Nod-Like Receptor (NLR), Inflasoma (NLPL3). Los TLR presentan el repertorio más diverso de ligandos DAMP (daños) entre todos los receptores inmunitarios innatos. Estos receptores controlan potentes mediadores inflamatorios, como la interleucina (IL-1, IL-6, IL-8, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-12 (Liu et al., 2009), a través de vías de señalización dependientes e independientes del factor de diferenciación mieloide-88 (MyD88). Además, la señalización TLR mediada por DAMPs está estrechamente regulada por lectinas de tipo inmunoglobulina de unión a ácido siálico (Siglec)-G y clúster de diferenciación (CD)-24 unidas a la membrana.

La piroptosis es una forma programada de muerte neuronal por mecanismos neuroinflamatorios. La microglía ha sido objeto de muchos estudios sobre el inflamasoma NLRP3, ya que expresa diversas proteínas que detectan la inflamación. Los inflamasomas pueden activarse a través de múltiples señales, incluyendo **bacterias**, **toxinas** de origen microbiano, **xenobióticos**, **PAMPs** y **DAMPs**.

La activación del inflamasoma NLRP3 microglial se ha estudiado ampliamente en trastornos agudos y crónicos del SNC, como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia frontotemporal, el ictus y las lesiones cerebrales y medulares traumáticas.

La microglía regula las funciones inmunitarias innatas de los astrocitos. En condiciones fisiológicas y patológicas, la microglía activada libera factores que pueden inducir la transducción de señales intracelulares, como NF-κB, STAT y las vías de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), en los astrocitos. Los astrocitos reactivos secretan factores que promueven cambios en la permeabilidad de la BBB, lo que da lugar al reclutamiento de células inmunitarias en el parénquima cerebral. Esto conduce a una amplificación de la respuesta inmunitaria innata inicial. Los astrocitos reactivos pueden secretar una serie de factores, como factores neurotróficos, factores de crecimiento y citoquinas, que favorecen la supervivencia neuronal, el crecimiento de las neuritas y la neurogénesis. Por el contrario, los astrocitos reactivos liberan citoquinas y quimiocinas que provocan una neuroinflamación grave. Pero la

formación de cicatrices por los astrocitos reactivos también puede proteger el tejido cerebral al impedir que las células inmunitarias invadan el SNC y exacerben la respuesta proinflamatoria.

Inmunidad innata central: Vía JAKT-STAT. Ruta del Factor Nuclear KB(NF-KB).

El complejo NF-kB existe en su forma inactiva en el citoplasma neuronal. Su activación se inicia cuando moléculas como el TNF α se unen a receptores específicos. Otros estímulos también son posibles. La activación conlleva una interacción con el DNA nuclear o mitocondrial a través de un proceso no bien conocido. Una vez dentro de la mitocondria, el NF-kB se piensa que interactúa con los genes OXPHOS que llevan a la expresión de proteínas relacionadas con diversas funciones, incluyendo la regulación del COX III, un componente del Complejo IV de la cadena respiratoria.

Mecanismos básicos de la patogénesis de la encefalitis autoinmune.

Un factor exógeno (por ejemplo, un herpesvirus) se infiltra en el SNC y provoca una disfunción de la barrera hematoencefálica y la infiltración de células innatas y adaptativas. Se produce una disfunción de la barrera hematoencefálica e infiltración de células innatas y adaptativas. Las células innatas activadas (macrófagos y microglía) liberan citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α , interferón- γ) y quimiocinas (CCL2) para reclutar más células innatas y contribuir aún más a la disfunción de la BBB. Las citocinas y quimiocinas proinflamatorias también reclutan linfocitos y las células innatas actúan como células presentadoras de antígenos para activar las células T e iniciar una respuesta específica contra los antígenos neuronales. Las células T interactúan y activan las células B para producir una respuesta de anticuerpos

respuesta de anticuerpos dirigida contra dianas neuronales, lo que provoca

dirigiendo una respuesta citotóxica contra el tejido neuronal (y contribuyendo a la cascada proinflamatoria) que da lugar a la neuroinflamación.

La exposición a lo largo de la vida a diferentes antígenos y factores estresantes provoca una situación de estrés oxidativo crónico (Baylis et al., 2013). Las ROS libres producidas por las células bajo estrés oxidativo causan daño oxidativo en las biomoléculas, un proceso que se cree que contribuye en gran medida al proceso de envejecimiento (Barja, 2014). Este proceso oxidativo conduce a la liberación de DAMPs que inician un proceso de inflamación estéril a través de PRRs como TLRs y NLRP3. Además, durante el envejecimiento, el sistema inmunitario innato se desregula y se caracteriza por respuestas inflamatorias persistentes que implican a

múltiples tipos de células inmunitarias y no inmunitarias, y que varían en función del estado de activación celular y del contexto tisular (Shaw et al., 2013).

Recurriendo a evidencias previas, se sabe que la neuroinflamación crónica asociada a elevados niveles de citocinas/quimiocinas se han asociado con la fisiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas (END) tales como la esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica [18]. En muchas ocasiones, los mecanismos inmunológicos detonantes de la tormenta de citoquinas, típica de los síndromes SARS severos, juegan un papel relevante en el inicio de numerosas END, así como en su progresión.

Así, en el caso de la Enfermedad de Alzheimer, se ha reportado que en presencia de citocinas proinflamatorias (IL1 o IL6 fundamentalmente), la microglía pierde capacidad para fagocitar la proteína A β , responsable de los depósitos patogénicos de esta proteinopatía. Esta observación apoya la idea de que la persistencia y acumulación de placas amiloides in vivo puede ser un resultado directo de la neuroinflamación. Además, la cantidad de microglía con IL1 α es mayor en las capas corticales afectadas por depósito de placas amiloides en pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

Posible relación entre la α -sinucleína, los procesos neuroinflamatorios y la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson:

En presencia de conformaciones específicas de α -sinucleína, la microglía se activa e induce una respuesta inmunitaria compleja mediante el aumento de la expresión de receptores tipo Toll y varios mediadores proinflamatorios, lo que en consecuencia activa las células inmunitarias periféricas como los monocitos o las células T. Estas células inmunitarias periféricas podrían contribuir activamente a la neurodegeneración.

Un caso singular es el de la patología psiquiátrica, para la que también se ha demostrado que la neuroinflamación constituye un factor patogénico de primer nivel. Los procesos neuroinflamatorios son capaces de producir cambios en el metabolismo de neurotransmisores, provocar desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, activar la microglía, afectar a la neuroplasticidad y provocar cambios estructurales y funcionales en el cerebro, afectando a cognición y conducta. Se ha postulado que las citocinas proinflamatorias son la base de la disrupción de todos estos sistemas, estando en la base patogénica de trastornos afectivos, pero también de procesos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el consumo de drogas, en especial de alcohol.

Neuroinflamación y epilepsia

Un ejemplo de DAMPS son las moléculas HMGB1 que pueden ser liberadas pasivamente por las células necróticas o secretadas activamente cuando las células son estimuladas. Una vez fuera de la célula, HMGB1 sirve como una **señal de patrón molecular asociado al daño (DAMP) para mediar la respuesta inflamatoria**. Muchos antagonistas de HMGB1 se estudian por sus efectos antiinflamatorios. Algunos, como los anticuerpos HMGB1 y sRAGE, se dirigen a HMGB1 extracelular, mientras que otros como el piruvato de etilo y la triptolida inhiben las vías intracelulares que conducen a la secreción de HMGB1. HMGB1 cuando se libera de la glía y las células neuronales en el SNC **activa sus receptores principales (TLR4 y RAGE)**. La activación del eje de señalización HMGB1-TLR4 conduce a la **fosforilación de la subunidad NR2B y a la potenciación de la afluencia de Ca²⁺ mediada por NMDA en las neuronas**. Además, efectos similares también son inducidos en las neuronas por IL-1B, liberada en contacto con HMGB1 por las células gliales durante la lesión cerebral. Sin embargo, la generación y recurrencia de convulsiones dependen de la activación del receptor NMDA (Andersson y Rauvala 2011; Balosso et al. 2014). Las convulsiones regulan al alza el TNF- α en la glía, seguido de su liberación extracelular e interacción con TNFR1 y TNFR2. **TNFR1 está regulada transitoriamente al alza por convulsiones en astrocitos**, mientras que su **regulación ascendente persiste en las neuronas**; por el contrario, **TNFR2 están regulados en las neuronas** (Weinberg et al., Exp Neurol. 2013 Jan 16. doi:pii: S0014-4886(13)00024-1; Figura 1).

La activación de TNFR1 y TNFR2 expresada por las respectivas poblaciones celulares altera la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica actuando tanto sobre la expresión del glutamato sináptico y del receptor GABAA en las neuronas, así como sobre la liberación y recaptación astrocítica de glutamato en la glía. La liberación de TNF- α por los extremos astrocíticos perivasculares también puede afectar la función de permeabilidad de BBB al actuar sobre los receptores de las células endoteliales, lo que resulta en la extravasación de albúmina / IgG que desempeña un papel en la patología tisular (Friedman et al., 2009; Rigau et al., 2007). El resultado neto de estos múltiples cambios es promover la hiperexcitabilidad de la red neuronal y mejorar la excitotoxicidad, contribuyendo así a las convulsiones y la pérdida celular. cambio.

INMUNIDAD ADAPTATIVA HUMORAL



INMUNIDAD ADAPTATIVA HUMORAL

| Mecanismo de acción | Autoanticuerpo | Target |
|--|---|------------------------|
| Frente a Ag de superficie | NMDA GABA _A GABA _B AMPA Glicina | Membrana postsináptica |
| Frente a proteínas que estabilizan los canales del potasio | Lgi1 CASPR2 | Membrana presináptica |
| Frente a enzimas que catalizan la formación de neurotransmisores | GAD65 | Intracelular |

Ag: antigeno; SNC: sistema nervioso central
 Aleksopoulos H, Dalakas MC. J Autoimmun. 2019;104:102339

ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS

| Status | Category | Drug | Mechanism of action | Indications |
|--------------------|--------------------------------|-----------------------|--|--|
| Established | <u>Corticotherapy</u> | Prednisone | Genomic effects at the transcriptional and post-transcriptional level on the molecular pathways that converge on the Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) | Infantile spasms |
| | | Prednisolone | | West syndrome |
| | | Dexamethasone | | LE (First line) SREAT |
| | Autoantibody removal therapies | IgIV | Remove pathogenic elements from the circulation (vg Autoantibodies or Immunocomplexes) and elimination of proinflammatory Cytokines | LE (First line) |
| | | PLEX | | RE |
| | <u>Immunosuppressors</u> | Rituximab | Anti-CD20 monoclonal antibody. | LE (Second line) |
| | | Azathioprine | Antagonist of the synthesis of purines and production of DNA/RNA for the proliferation of white blood cells | LE (Second line) RE |
| | | Cyclophosphamide | Cellular apoptosis through induction of irreversible DNA alterations | LE (Second line) |
| | | Mycophenolate Mofetil | Inhibits proliferation of T and B lymphocytes thereby suppressing cell-mediated immune responses and antibody formation. | LE (Second line) |
| | m-TOR pathway modulating drugs | <u>Everolimus</u> | m-TOR pathway modulation | TSC FCD (Ongoing clinical trial: NCT03198949) |

| Status | Category | Drug | Mechanism of action | Indications |
|---------------------------|--------------------------|--|--------------------------------------|---|
| Open label Studies | Cytokines targeted drugs | Anakinra* Tocilizumab* <u>Situximab</u> <u>Emapalumab</u> | Modulation of synthesis of Cytokines | RE (Retrospective studies with Anakinra) FIRE5 (Retrospective studies with Anakinra and <u>Tocilizumab</u>) |

Referencias

- Subramaniam SR, Federoff HJ. Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017 Jun 8;9:176. doi: 10.3389/fnagi.2017.00176.
- TLR: toll-like receptor; NLR: nod-like receptor. Subramaniam SR, Federoff HJ. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:176.
- Subamaniem SR, Federoff HJ. Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017 Jun 8;9:176. doi: 10.3389/fnagi.2017.00176.
- Olcum M, Tastan B, Kiser C, et al. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020;119:247-308
- Mishra A, Brinton RD. Inflammation: Bridging age, menopause and APOEε4 genotype to Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2018;10(OCT):1–16.
- Mészáros Á, Molnár K, Nógrádi B, Hernádi Z, Nyúl-Tóth Á, Wilhelm I, et al. Neurovascular Inflammaging in Health and Disease. *Cells.* 2020;9(7):1–23.
- Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. Vol. 12, *Alzheimer's and Dementia.* Elsevier Inc.; 2016. p. 719–32.
- Bartfai T, Lees G V. *Alzheimer Drug Trials: Combination of Safe and Efficacious Biologicals to Break the Amyloidosis-Neuroinflammation Vicious Cycle.* Vol. 12, *ASN Neuro.* SAGE Publications Inc.; 2020.
- Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking neuroinflammation and neurodegeneration in parkinson's disease. Vol. 2018, *Journal of Immunology Research.* Hindawi Limited; 2018.
- Ag: antígeno; SNC: sistema nervioso central. Alexopoulos H, Dalakas MC. *J Autoimmun.* 2019;104:102339
- Fredriksen JR, Carr CM, Koeller KK, et al. *Neuroradiology* 2018; 60: 239–45.
- Steriade C, Britton J, Dale RC, et al. *Epilepsia* 2020;61:1341–51
- Romoli M, Krashia P, Sen A, et al. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(11):2261–9

Resumen recomendaciones para el paciente inmunocomprometido que convive con una mascota

Dr. José Luis Barranco Quintana
FEA Medicina Preventiva y Salud Pública

Cada vez más, la población de pacientes inmunocomprometidos aumenta, se trata de una población heterogénea y desconocida:

- No todos tienen el mismo grado ni duración de inmunosupresión.
- Ni tienen la misma susceptibilidad a la infección.

Algunos “desconocen que están inmunocomprometidos” porque el propio profesional sanitario “no lo sabe”.

Por lo tanto, el abordaje sanitario de estos pacientes inmunocomprometidos debe ser dinámico e individualizado.

Al mismo tiempo, estos pacientes pueden disponer de mascotas, así López J et al, en Chile en el año 2013, estima:

- 58% de los inmunocomprometidos tienen perros, gatos, aves, roedores o animales exóticos:
- 10% duermen con sus perros.
- 22% duermen con su gatos.
- 35% reconoció ser mordido por su mascota.

En España, la Dra. Méndez Echevarría en su estudio en niños inmunocomprometidos: en 2023 es7ma que 45,8% de los inmunocomprometidos tienen perros, gatos, aves, roedores o animales exóticos:

- 74% son perros o gatos.
- 15,4% recogen heces, limpian acuarios, terrarios.
- 41% duermen con ellos.
- SÓLO EL 11 % DESPARASITARON A SUS MASCOTAS PERIÓDICAMENTE.
- SÓLO EL 42,8 % RECIBIERON CONSEJOS DE SUS PROFESIONALES SANITARIOS.

Por lo que cada vez se hace más imprescindible la visión ONEHEALTH de abordaje de estos pacientes con mascotas, con el trabajo conjunto de:

- VETERINARIOS:
 - REALIZACIÓN DE MAPAS DE RIESGO: medidas acordes al riesgo y respetuosas medioambiente:

- VIGILANCIA DE VECTORES, ANIMALES.
- VIGILANCIA PRODUCCIÓN ANIMAL.
- VIGILANCIA ANIMALES COMPAÑÍA.
- MÉDICOS:
 - VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA tanto en atención hospitalaria como primaria.
 - DECLARACIÓN ENFERMEDADES: Sistema de Vigilancia

Epidemiológica Andalucía. (Dentro de los equipos de Primaria hay veterinarios).

- BIÓLOGOS.
- OTROS PROFESIONALES IMPLICADOS.

Afortunadamente, las enfermedades más habituales entre las mascotas no se transmiten a los humanos, pero sí hay que tener especial cuidado en los pacientes con LOS SISTEMAS INMUNITARIOS MÁS DÉBILES, ya que tienen más riesgo de desarrollar estas enfermedades y que sean más graves, e incluso la transmisión de resistencias antimicrobianas:

- BEBÉS.
- MENORES 5 AÑOS.
- EMBARAZADAS.
- INMUNOCOMPROMETIDOS.

Recomendaciones:

- Mantener mascota limpia y revisiones periódicas, actualizando sus vacunaciones y desparasitaciones.
- Si sale a la calle, evitar huelo o ingiera basura, orina, materia fecal de otros animales.
- Organización en la casa: utensilios donde comer y beber limpios, alejados de cocina y despensa.
- Mantener una correcta limpieza: lejía u otros agentes bacterianos. Limpiar jaulas aves con mascarilla, lavar animales, o jaula fuera de casa no en la bañera ni fregadero.
- Lavarnos las manos después de tocar al animal. otra persona limpie jaula, materia fecal u orina.
- No convivir con animal que tenga diarrea, síntomas respiratorios, en definitiva, que esté enfermo.

Afortunadamente los beneficios de convivir con mascotas son muchos, pero siempre que mantengamos las correctas medidas de higiene, limpieza, vacunación y desparasitación de ellas, pero se debe trabajar además de en este aspecto, en aumentar la vacunación de las personas inmunocomprometidas por parte de los sanitarios.



Juan Antonio de Luque Ibáñez

Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de la Provincia de Málaga

