

Camilo Guarín Patarroyo**, Fabian Rodrigo Sánchez Cuervo***

Insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en canina*

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in canine
Insuficiência pancreática exocrina (IPE) em canina

Revista LOGOS CIENCIA & TECNOLOGÍA ISSN 2145-549X,
Vol. 5. No. 1, Julio – Diciembre, 2013, pp. 84-96

Resumen

La insuficiencia pancreática exocrina es un síndrome caracterizado de maldigestión y malabsorción resultado de la falla de la secreción de las enzimas pancreáticas y otras sustancias que facilitan la absorción de los nutrientes dietéticos y de ciertas vitaminas y minerales, necesarias para la digestión normal de los

alimentos. El objetivo del tratamiento es el reemplazo de las enzimas pancreáticas por extractos enzimáticos orales, cuando aparecen los signos clínicos, el cual consiste en administrar suplementos enzimáticos en todas las comidas. En los perros se ha conseguido la actividad enzimática más alta en el duodeno con suplementos sin recubrimiento entérico, entre ellos páncreas crudo cortado o enzimas pulverizadas.

La presente revisión pretende realizar una actualización de la insuficiencia pancreática exocrina en perro, en la cual se aborda la etiología, fisiopatología, anamnesis, signos clínicos, diagnósticos diferenciales, secuelas, diagnóstico, tratamiento, fracasos terapéuticos y pronóstico.

Palabras claves: insuficiencia pancreática exocrina, maldigestión, malabsorción.

Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency is a syndrome characterized by bad digestion and poor absorption result of the failure of the secretion of pancreatic

Fecha de Recepción: 15 de mayo de 2013.

Fecha de Aceptación: 6 de agosto de 2013.

* Artículo resultado en colaboración de los grupos: "Grupo de investigación en reproducción animal y biotecnología (IRABI)" y el "Grupo de estudios biológicos de alta montaña (Grebial)" ambos reconocidos por Colciencias.

** Médico Veterinario Zootecnista – UPTC, Esp. en Ciencias Veterinarias mención Pequeños Animales – UACH, Msc (c) en Salud Pública – Universidad Nacional de Colombia. Docente Auxiliar Fundación Universitaria Juan de Castellanos. Grupo de investigación: Investigación en Reproducción Animal y Biotecnología (IRABI).

*** Médico Veterinario Zootecnista – UPTC, Esp. en Ciencias Veterinarias mención Pequeños Animales – UACH, Msc (c) en Educación – UPTC. Docente Auxiliar Fundación Universitaria Juan de Castellanos. Grupo de investigación: Grupo de Estudios Biológicos de Alta Montaña (Grebial).

enzymes and other substances that facilitate the absorption of dietary nutrients and certain vitamins and minerals necessary for normal digestion food. The goal of treatment is replacement of pancreatic enzymes by oral enzyme extracts when clinical signs appear, which consists of administer enzyme supplements with every meal. In dogs has achieved the highest enzyme activity in the duodenum without enteric coating supplements, including cut crude pancreatic or pulverized enzymes.

This review aims to upgrade from exocrine pancreatic insufficiency in dogs, which addresses the etiology, pathophysiology, history, clinical signs, differential diagnosis, sequelae, diagnosis, treatment, prognosis and treatment failures.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency, bad digestion, bad absorption.

Resumo

Insuficiência pancreática exócrina é uma síndrome caracterizada pela má digestão e má absorção resultada da falha da secreção de enzimas pancreáticas e outras substâncias que facilitam a absorção de nutrientes dietéticos e certas vitaminas e sais minerais necessárias para a digestão normal dos alimentos. O objetivo do tratamento é a substituição das enzimas pancreáticas por extractos enzimáticos orais quando os sinais clínicos aparecem, o qual consiste na suplementação de enzima com cada refeição. Em cães alcançou a actividade mais elevada de enzima no duodeno, sem suplementos de revestimento entérico, incluindo enzimas pancreáticas em bruto cortada ou pulverizada.

Esta revisão tem como objetivo atualizar la insuficiencia pancreática exócrina em cães, que trata da etiologia, fisiopatologia, história, sinais clínicos, diagnóstico diferencial, sequelas, diagnóstico, tratamiento, pronóstico e falhas de tratamiento.

Palavras-Chave: insuficiência pancreática exócrina, má digestão, má absorção.

INTRODUCCIÓN

El páncreas exocrino desempeña una función primordial en la digestión y absorción de los nutrien-

tes. Los acinos pancreáticos sintetizan y secretan enzimas como la lipasa, la tripsina y la amilasa, que hidrolizan los lípidos, las proteínas y los carbohidratos, respectivamente (Simpson, 2008).

La insuficiencia pancreática exocrina es un síndrome caracterizado de maldigestión y malabsorción resultado de la falla de la secreción de las enzimas pancreáticas y otras sustancias que facilitan la absorción de los nutrientes dietéticos y de ciertas vitaminas y minerales, necesarias para la digestión normal de los alimentos (Hall, 2003; Nelson y Couto, 2005; Ettinger y Feldman, 2007).

Se caracteriza por la pérdida de la capacidad de reserva funcional del páncreas exocrino, como con-

secuencia hay decremento en la concentración intraduodenal de enzimas pancreáticas, bicarbonato, factores tróficos antibacteriales y de la mucosa entérica, así como péptidos reguladores pancreáticos, cambios morfológicos y fisiológicos del intestino delgado (Timoleon 2004), incluyendo disminución en la síntesis de proteínas enterocíticas y sobrecrecimiento bacterial en el intestino proximal (Batt, 1993).

El páncreas exocrino tiene una gran capacidad secretora de reserva y los signos clínicos de digestión deficiente no aparecen hasta que no pierden el 90% de su capacidad secretora (Williams, 1996; Watson, 2007). Es usualmente causado por atrofia irreversible del páncreas la cual requiere terapia de sustitución de por vida (Van Noort, 1990).

Las células del conducto pancreático secretan bicarbonato que mantiene el pH óptimo para los procesos de digestión y de absorción, así como el factor intrínseco que permite la absorción de la cobalamina (vitamina B12). Además, el páncreas exocrino también produce péptidos bacteriostáticos y defensas que regulan la flora del tracto gastrointestinal superior, y participan en el mantenimiento de la

El páncreas exocrino tiene una gran capacidad secretora de reserva y los signos clínicos de digestión deficiente no aparecen hasta que no pierden el 90% de su capacidad secretora

mucosa intestinal y de la homeostasia de la glucosa (Simpson, 2006).

METODOLOGÍA

En el presente artículo se utilizó una metodología de revisión de literatura, la cual consistió en tomar fuentes bibliográficas, tanto de libros como de artículos, y de estos, tanto científicos, de revisiones anteriores, de investigación y de casos clínicos, de los cuales se abstraigo la información más relevante con la finalidad de entregar al lector la información más actualizada y adecuada en una de las patologías que pueden padecer las mascotas o animales de compañía, en este caso los perros, con la finalidad de entregar información tanto para propietarios, para médicos veterinarios y público en general.

Posterior a la revisión de literatura se realizó el escrito definitivo, con un carácter coherente y con sentido lógico necesario para poder entender la patología descrita en este artículo.

ETIOLOGÍA

Los procesos patológicos subyacentes que pueden causar signos clínicos de IPE son la atrofia acinar pancreática (AAP), la pancreatitis crónica, la hipoplasia pancreática y la neoplasia pancreática (Williams, 1996).

-Atrofia Acinar Pancreática (AAP): Hay varias causas potenciales de IPE, de las cuales la atrofia acinar es la más común en perros, esta causa una reducción marcada de la masa pancreática (Hall, 2003; Timoleon, 2004; Tams, 2005). Un factor desconocido desencadena la atrofia del tejido acinar pancreático, el tejido endocrino es ampliamente repuesto pero puede haber una pérdida completa de los acinos y consecuente secreción enzimática (Hall, 2003).

Es el resultado de la destrucción selectiva de las células acinares que producen enzimas digestivas, lo que puede conducir a una pérdida casi completa de la capacidad secretora pancreática. Generalmente, la función endocrina del páncreas no está afectada (Lerner et al., 1993).

Esta es una condición adquirida, con una predisposición genética en la mayoría de casos; un factor de heredabilidad ha sido demostrado en Pastor Alemán, Rough Collies y Setter Irlandés (Hall, 2003; Timoleon, 2004). Ligado a un gen recesivo autosómico (Prochowsky y Fredholm, 2008).

La causa precisa de AAP todavía no ha sido determinada, las etiologías que se han propuesto son:

- Hereditaria en Pastor Alemán, Rough Collies y Setter Irlandés (Westermarck, 1980; Boari et al., 1994; Moeller et ál., 2002; Wiberg, 2004).
- Problema acinar primario por deficiencia de secretor pancreático inhibidor de Tripsina.
- Nutricional causada por malabsorción selectiva, deficiencia de vitaminas E o B12 o minerales.
- Disminución de estímulos tróficos por liberación anormal de colecistocinina (CCK).
- Destrucción inmunológica mediada por células, anticuerpos antipancreáticos, apoptosis (Hall et ál., 1990).

Los últimos estudios han demostrado que la atrofia acinar es precedida por una pancreatitis linfocítica, la cual tiene unas características típicas de enfermedad autoinmunitaria, con infiltración marcada de linfocitos (Westermarck et ál., 1993a; Wiberg et ál., 1999b). La cual es debida a activación prematura del tripsinógeno y quimiotripsinogeno dentro de los gránulos de cimógenos (Tams, 2005).

Se manifiesta entre 6 meses y 6 años de edad, y no hay predisposición sexual, puede afectar a cualquier raza igualmente que en mestizos, aunque es más común en pastores alemanes componiendo dos tercios de los casos diagnosticados. Otras razas afectadas son Rough Collies, Terriers, Cavalier King Charles Spaniel y Chow Chow (Hall, 2003; Batchelor et ál., 2008).

En un estudio reciente se encontró falla exocrina (atrofia acinar pancreática juvenil) y endocrina

pancreática en un grupo de 12 cachorros de Greyhounds, caso nunca antes reportado (Brenner et al., 2008).

- **Hipoplasia:** es raro que se presente en caninos, es debido a condiciones congénitas los signos de maldigestión/malabsorción ocurren después de los seis meses de edad (Hall, 2003).
 - **Pancreatitis.** Es una causa común de insuficiencia pancreática exocrina en humanos y gatos pero es raro diagnosticarlo en perros. Algunos perros tienen diabetes mellitus concurrente secundaria a la pancreatitis (Watson, 2006) Episodios repetidos de pancreatitis crónica o pancreatitis aguda o subaguda han sido reportadas como causa de IPE canina (Williams, 1996). Se desarrolla principalmente en perros viejos de cualquier raza (Watson, 2007).
 - **Neoplasia Pancreática.** El cáncer primario de páncreas exocrino (adenocarcinoma) es raro en caninos, se presenta en pacientes gerontes, algunos autores destacan sobrerrepresentación en Terriers de Airdale (Nelson y Couto, 2005).
- Otras causas:** la IPE puede ser secundaria a la hipersecreción de ácido gástrico por aumento de la destrucción y menor actividad de las enzimas pancreáticas por el ácido o desnutrición proteica pronunciada debido a síntesis reducida de enzimas pancreáticas (Tams, 2005). La pancreatitis crónica es una causa habitual de IPE en gatos y seres humanos. Se ha pensado que es una causa subyacente de IPE en perro gerontes, pero su prevalencia todavía no está clara (Williams, 1996).
- **Idiopática.** Se identifica en cualquier raza, no existe predisposición de sexo ni edad (Ettinger y Feldman, 2007).

FISIOPATOLOGÍA

Una discapacidad acinar mayor del 90% para secretar enzimas digestivas redundante en la sintomatología de la mala asimilación nutricional, debido a atrofia acinar hereditaria en Pastores Alemanes, Setters y

Collies o adulta idiopática, en cualquier raza. Lo cual es responsable por la mayor parte de los casos de IPE canina (Nelson y Couto, 2005). La destrucción progresiva del tejido acinar asociado con pancreatitis subclínica crónica se sospecha como la causa más corriente, con casos ocasionales de atrofia celular acinar pancreática (Watson, 2006).

La falta de amilasa, lipasa y proteasa pancreáticas resulta en maldigestión y consecuente malabsorción. El efecto sobre la maldigestión de grasas es la más grave, debido a que la mayoría de la lipasa es derivada del páncreas, siempre y cuando haya peptidasa y sacaridasa secretada por el borde en cepillo del intestino delgado (Hall, 2003).

Los nutrientes ingeridos no son bien transformados en formas absorbibles en los perros con IPE debido a la ausencia de la actividad enzimática intraluminal. Los cambios secundarios en la mucosa intestinal son primordiales en la génesis de la mala asimilación; en los perros con IPE se han identificado atrofia vellosa, infiltración celular inflamatoria y alteración de la actividad enzimática de mucosa, es probable que participen múltiples factores incluidos aquellos de origen luminal, nutricional y hormonal (Nelson y Couto, 2005).

Otras anomalías reconocidas incluyen alteraciones en la homeostasia de la glucosa, por ejemplo, intolerancia subclínica a la glucosa (Rogers et al., 1983). Igualmente alteración en los péptidos reguladores gastrointestinales y pancreáticos como el polipéptido intestinal vasoactivo, polipéptido inhibidor gástrico, somatostatina y polipéptido pancreático (Hellmann et al., 1991), y en la regulación del crecimiento de la mucosa entérica, síntesis y degradación de enzimas (Batt et al., 1979; Sorensen et al., 1988; Simpson et al., 1989b). La importancia clí-

El efecto sobre la maldigestión de grasas es la más grave, debido a que la mayoría de la lipasa es derivada del páncreas, siempre y cuando haya peptidasa y sacaridasa secretada por el borde en cepillo del intestino delgado (Hall, 2003)

nica de estas anomalías es incierta. La marcada maldigestión nutricional en la IPE puede fomentar el desarrollo de la desnutrición proteico-calórica, la cual menoscaba la función pancreática residual, absorción intestinal y homeostasia (Tams, 2005).

La hipermultiplicación bacteriana es un problema común en la IPE canina, tal vez debido a la ausencia de las secreciones pancreáticas que poseen propiedades antibacterianas y puede explicar muchos de los cambios en la mucosa. Dependiendo de las especies bacterianas en exceso, puede haber alteraciones en la actividad enzimática del ribete en cepillo, grados de atrofia vellosa y competencia por los nutrientes ingeridos (Nelson y Couto, 2005; Tams, 2005), resultando en desconjugación de sales biliares e hidroxilación de ácidos grasos lo que puede conllevar a enteritis (Hall, 2005).

Se observa una concentración sérica de cobalamina inferior a la normal en, aproximadamente, el 75% de los perros que padecen IPE, lo que puede ser la consecuencia de un déficit de factor intrínseco, alteraciones en la unión entre el factor intrínseco y la cobalamina, cambio en el pH intestinal, ausencia de proteasas o aumento del consumo de cobalamina por bacterias (Batt et al., 1989; Simpson et al., 1989a; Simpson et al., 1993). Igualmente el déficit en las concentraciones de las vitaminas liposolubles A y E, pero parecen tener escasas consecuencias clínicas. Existe poca información sobre el impacto de la IPE en el metabolismo de la vitamina K en caninos (Williams et al., 1987; Westermarck et al., 1993b; Adamama- Moraitou et al., 2002; Nelson y Couto, 2005).

ANAMNESIS Y SIGNOS CLÍNICOS

Existen pocas anomalías en el examen físico excepto por grados de pérdida ponderal, pelaje de mala calidad y posiblemente tinción aceitosa de la región perineal debido a la esteatorrea. Los afectados están activos, alertas y hambrientos (Nelson y Couto, 2005).

Los signos clínicos de IPE están relacionados con maldigestión y malabsorción debido a menores concentraciones intraduodenales de enzimas pancreáticas, bicarbonato y otros varios factores con

la resultante mala asimilación de las grasas, carbohidratos y proteínas (Kim et al., 2005). Típicamente hay heces esteatorréicas de mal olor, grasosas y voluminosas. Como consecuencia de la malabsorción hay pérdida de peso y emaciación, ocurre retraso en el crecimiento si se produce en animales en crecimiento. En respuesta a la malabsorción, el paciente típicamente tiene un apetito voraz, exhibe polifagia y coprofagia. Puede presentar vómito posiblemente por el basureo. Es frecuente que el pelo esté seco y casposo (Hall, 2003).

Los signos clínicos típicos comprenden diarrea crónica del intestino delgado que se caracteriza por ser voluminosa y pastosa, también se puede evidenciar pérdida ponderal de leve a extrema, que a menudo se acompaña de un apetito famélico, pelaje de mala calidad y depleción muscular pronunciada, borborismos intestinales, manto de mala calidad y seborrea seca (Timoleon, 2004; Tams, 2005). Heces amarillentas o grisáceas, aumento del volumen de heces y la frecuencia de defecación, pérdida ponderal a pesar de un apetito vigoroso y flatulencia (Nelson y Couto, 2005). En ocasiones, se observa poliuria y polidipsia cuando la insuficiencia pancreática exocrina es causada por pancreatitis crónica complicada por diabetes mellitus. Además puede asociarse un síndrome abdominal agudo debido a una torsión mesentérica (Simpson et al., 2008). También se ha observado nerviosismo y agresividad y se sospecha que se deben al malestar abdominal debido a los movimientos intestinales y la formación de gas (Ettinger y Feldman, 2007).

Los pastores alemanes afectados por lo regular son presentados hacia los 2 años de vida mientras que otras razas suelen ser adultos de edad media; no hay predilección sexual (Nelson y Couto, 2005).

Los pacientes con IPE no siempre exhiben signos clínicos debido a que la enfermedad puede ocurrir de una forma subclínica (Westermarck y Rimalia-pärnänen, 2008).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Desórdenes del intestino delgado que causen malabsorción y maldigestión: parasitosis intestinales,

enfermedades inflamatorias del intestino, atrofia vellosa del intestino delgado, linfagiectasia, neoplasias difusas del intestino delgado, síndrome de intestino corto, cambios en la actividad enzimática en el borde en cepillo del intestino delgado (Rallis et al., 1999).

SECUELAS

Fallas en el tratamiento de EPI resultan en pérdida de peso progresiva y emaciación. Sorprendentemente las concentraciones de proteínas plasmáticas están dentro de los rangos normales, pero puede desarrollarse anemia. Las secuelas reportadas son la dilatación gástrica, vólvulos y torsión mesentérica (Tams, 2005).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico no puede hacerse solamente con los signos clínicos. Los signos son típicos de cualquier causa de malabsorción (polifagia, diarrea y pérdida de peso). El diagnóstico definitivo de atrofia acinar pancreática solamente puede hacerse con biopsia pancreática. Sin embargo existen test indirectos los que se pueden usar para obviar la necesidad del procedimiento quirúrgico (Hall, 2003).

El diagnóstico de IPE es funcional, el cual se basa en la medición de la disminución de la capacidad secretora del páncreas mediante pruebas de función pancreática (Ettinger y Feldman, 2007).

Analítica clínica: los resultados de los análisis de laboratorio habituales generalmente no son útiles para el diagnóstico de IPE. Algunos perros tienen hipercolesterolemia y un aumento de la actividad ALT y SAP en el suero. Esto puede reflejar la lesión de los hepatocitos secundaria al aumento de la captación de sustancias hepatotóxicas a través de la mucosa o debido a lipidosis hepática. La concentración sérica de lipasa y amilasa no tienen valor diagnóstico en IPE (Williams, 1996; Adamama-Moraitou et al., 2004). Las concentraciones séricas de cobalamina, vitamina E y Folato por lo regular son subnormales (Rallis et al., 1999; Adamama-Moraitou et al., 2002).

En EPI experimental inducida, así como en algunos casos clínicos, las concentraciones totales de hierro

sérico y el porcentaje de saturación de transferrina se han visto incrementadas, mientras que las concentraciones de cobre y el zinc se han visto disminuidas (Adamama-Moraitou et al., 2001).

Pruebas de función pancreática: se ha demostrado que varios exámenes de función pancreática son útiles para confirmar el diagnóstico de IPE. El valor de estas pruebas se debe a su capacidad para diferenciar si los signos clínicos se deben a disfunción pancreática exocrina o a enfermedad del intestino delgado (Williams, 1996). El desafío con triglicéridos y el análisis fecal cualitativo por la presencia de actividad de tripsina y partículas alimenticias sin digerir pueden emplearse para arribar a un diagnóstico presuntivo (Nelson y Couto, 2005).

El desafío con triglicéridos opera sobre el principio de que los perros con IPE o enfermedad primaria del intestino delgado pueden tener malabsorción de grasas y que los valores de trigliceridemia postadministración de aceite de maíz serían similares a la medición basal en tales circunstancias. Sin embargo, estas observaciones aisladas no son evidencia concluyente de IPE porque pueden existir resultados falsos negativos y positivos (Nelson y Couto, 2005).

La valoración cualitativa de la actividad de tripsina fecal también se encuentra sujeta a diferencias en la técnica, interpretación y variación diaria. El examen microscópico fecal por evidencia de fibras de músculo estriado intactas, gránulos de almidón y glóbulos de grasa es un estudio diagnóstico subjetivo impreciso para la IPE pero brinda información de sostén. Si hay malabsorción de triglicéridos, ausencia constante de actividad de tripsina en muestras fecales frescas seriadas y evidencia reiterada de nutrientes sin procesar en las heces bajo coloraciones especiales, el cuadro es muy sugestivo de IPE y puede instituirse un tratamiento específico mientras se aguardan los resultados de los estudios definitivos (Nelson y Couto, 2005).

El valor de estas pruebas se debe a su capacidad para diferenciar si los signos clínicos se deben a disfunción pancreática exocrina o a enfermedad del intestino delgado

Inmunorreactividad de tipo tripsina en el suero (TLI): Casi todo el tripsinógeno, una inactiva preforma (cimógeno) de tripsina, es secretado hacia el intestino delgado, sin embargo, una pequeña cantidad es liberada dentro del espacio vascular y puede ser

Los perros con EPI tienen pérdida de células acinares pancreáticas y así disminución severa de la concentración sérica de TLI.

determinado por radioinmunoanálisis (Hall, 2003). Los perros con EPI tienen pérdida de células acinares pancreáticas y así disminución severa de la concentración sérica de TLI. Esta prueba es útil en ayudar a identificar cachorros en una edad muy temprana con EPI heredada (Boari et al., 2008). Es una prueba sensitiva y específica de atrofia

acinar pancreática y, si se dispone, es el único test que se necesita para realizar el diagnóstico de EPI (Hall, 2003 y Batt et al., 2008) es específica de la especie y el páncreas. Puede pronosticar el desarrollo de enfermedad antes del inicio de los signos clínicos (Batt et ál., 2008).

Mide solo la tripsina y el tripsinógeno que han entrado en la circulación general directamente desde el páncreas. El intervalo de referencia en los perros sanos es de más de 5.0 a 3.5 µg/L. Las concentraciones anormales bajas < 2.5 µg/L, junto con los signos típicos de digestión deficiente, se consideran diagnósticos de IPE grave. Dado que el tripsinógeno no se absorbe en la luz intestinal, la enfermedad intestinal no afecta la medición (Westermarck et al., 1993; Adamama-Moraitou et ál., 2002; Hall, 2003).

Actividad proteolítica fecal: El análisis fecal por actividad proteolítica (digestión de película, azocaseína) y la estimación indirecta de la actividad quimiotripsina intestinal BT-PABA (Benzoyl-tyrosyl paraamino ácido benzoico), han sido superados en gran medida por el desarrollo de un análisis que determina la concentración de TLI en suero. Los métodos de BT-BATA y de digestión de la azocaseína fecal tal vez sean los mejores medios para diagnosticar IPE secundaria a la destrucción de enzimas pancreáticas por hipersecreción de ácido gástrico (Batt y Mann, 1981; Tams, 2005).

Actividad de Elastasa Fecal: Es una prueba específica de la especie, es un marcador de la función pancreática y puede ser medida con un test de ELISA. La elastasa tiene buena estabilidad en materia fecal. Ha mostrado bastante especificidad y sensibilidad y representa la prueba de selección si la medición de tripsina en suero no puede ser realizada (Hall, 2003). Una pequeña muestra es suficiente y los valores más bajos de 10 µg/g son sugestivos de EPI. Puede dar falsos positivo (Adamama-Moraitou et ál., 2002).

TRATAMIENTO

Las metas de la terapia son el reemplazo de la actividad enzimática pancreática intraluminal y revertir el desequilibrio nutricional. Varios productos están disponibles en formulaciones de polvos y tabletas (Nelson y Couto, 2005).

Tratamiento y pronóstico de la IPE subclínica: los perros asintomáticos con AAP parcial e IPE no necesitan tratamiento. Se ha considerado el tratamiento inmunosupresor precoz (Ettinger y Feldman, 2007).

El objetivo del tratamiento es el reemplazo de las enzimas pancreáticas por extractos enzimáticos orales (Hall, 2003) cuando aparecen los signos clínicos. Este consiste en administrar suplementos enzimáticos en todas las comidas. En los perros se ha conseguido la actividad enzimática más alta en el duodeno con suplementos sin recubrimiento entérico, entre ellos páncreas crudo cortado o enzimas pulverizadas (Williams, 1996; Hall, 2003).

Hay que tener en cuenta que los suplementos utilizados estén mantenidos en buenas condiciones y que no hayan caducado. La dosis recomendada para un perro es 0,25-0,4 g/kg peso corporal/comida o 2 cucharaditas/20 kg de peso/comida (Westermarck et al., 1987; Wiberg et al., 1998). Los suplementos de enzimas deben mezclarse con la comida. La preincubación no afecta significativamente al resultado (Pidgeon y Strombeck, 1982). Si se observa que cesa la diarrea y que aumenta el peso en las dos semanas siguientes al comienzo del tratamiento, hay que probar a disminuir el suplemento enzimático hasta alcanzar la dosis efectiva más baja (Simpson et ál., 2008).

En la mayoría de los perros, es posible realizar una disminución del 50% de la dosis inicial del suplemento enzimático (Simpson *et al.* 1994). Esta adaptación de la posología es importante ya que el costo de las enzimas pancreáticas constituye un obstáculo al tratamiento para la mayoría de los propietarios que finalmente prefieren solicitar la eutanasia del animal (Simpson, 2006).

El páncreas crudo fresco o congelado es una excelente fuente de enzimas pero la disponibilidad es limitada. Aproximadamente 100 a 150 g de páncreas fresco bovino o porcino es dado por comida. Puede producir infecciones gastrointestinales por salmonella y campylobacter a las cuales los perros con EPI no son resistentes (Wiber, 2004). Igualmente existe el riesgo de transmitir la enfermedad de Aujeszky's por consumo de páncreas crudo de cerdo, y *Echinococcus* por páncreas crudo de animales silvestres (Jörg, 2008).

Se ha demostrado que la utilidad de los suplementos con recubrimiento entérico es limitada en los perros debido al retraso en el vaciamiento gástrico y a que no pueden ser disueltas por que el pH del duodeno no es suficientemente alcalino para disolver la cubierta. Sin embargo las preparaciones sin cubierta pueden ser desagradables y producir dermatitis en los labios y dar mal olor al paciente (Hall, 2003; Watson, 2007).

El tratamiento de Apoyo está indicado cuando la respuesta al tratamiento con suplementos de enzimas sin recubrimiento entérico y la alimentación normal del perro no es satisfactoria (Ettinger y Feldman, 2007).

Mucha de la actividad enzimática se pierde debido al pH ácido del estómago (más del 83% de la actividad lipasa y 65% de la actividad de la tripsina), la inhibición de la secreción de ácido gástrico con antagonistas H₂, para aumentar el pH gástrico, ha demostrado algunos efectos positivos. No se recomienda el uso habitual con H₂, pero está indicado si no hay respuesta al tratamiento con enzimas. (Williams, 1996; Watson, 2007).

Perros con EPI como resultado de pancreatitis crónica pueden requerir terapia de insulina adicional para la diabetes mellitus concurrente (Watson, 2007).

Modificación de la dieta. En general, no es necesario ningún cambio en la dieta y los perros pueden seguir alimentándose con su dieta normal. Sin embargo, debe prestarse una atención especial a las necesidades individuales y deben evitarse los cambios radicales en la dieta (Williams, 1996). La recomendación actual es dar frecuentemente buena calidad de alimento, en pequeñas cantidades (Batt, 1993).

En los perros que no responden satisfactoriamente al tratamiento puede ser útil modificar la dieta. Se ha demostrado que una dieta muy digerible, baja en fibra y moderada en grasa, alta en proteína y carbohidratos no complejos, tienen un valor especial al principio del tratamiento hasta que mejora el estado nutricional y puede aliviar los signos clínicos de flatulencia, borborigmos, aumento del volumen fecal y la frecuencia de defecación (Ettinger y Feldman, 2007), pero que no tienen efectos francos sobre la consistencia fecal, el apetito y la coprofagia (Tams, 2005). Las dietas bajas en grasa son efectivas al inicio de la estabilización de la IPE, pero no se conoce los beneficios a largo tiempo (Simpson, 2008).

Los estudios en perros con IPE experimental sugirieron que es la digestibilidad de la grasa más que la cantidad de esta, el factor importante (Tams, 2005)

Dado que la grasa es el nutriente más difícil de digerir, lo que requiere la interacción entre el intestino, el hígado y el páncreas, la digestión de las grasas se ve mas gravemente afectados por la deficiencia enzimas pancreáticas (Elliot, 2005).

Los estudios en perros con IPE experimental sugirieron que es la digestibilidad de la grasa más que la cantidad de esta, el factor importante (Tams, 2005). En este sentido dietas bajas en grasas no son muy beneficiosas y pueden impedir que el paciente gane peso, igualmente problemas asociados con avitaminosis de vitaminas liposolubles y condiciones asociadas con la pérdida de ácidos grasos esenciales (Rutz et ál., 2002; Hall, 2003). De hecho, se han reportado bajas concentraciones de tocoferoles y de vitamina K, produciendo coagulopatías en pacientes con EPI, por lo tanto, la dieta debe contener sufi-

cientes vitaminas liposolubles y la suplementación subcutánea adicional con vitamina K puede ser necesario en algunos pacientes (Elliot 2005).

Totalmente al contrario de las recomendaciones clásicas sobre una dieta baja en grasas cuando hay una IPE, en un ensayo se demostró que, en los perros con IPE experimental, la digestibilidad de las proteínas, lípidos e hidratos de carbono era mejor con las dietas que tenían un 43% de calorías lipídicas que con los que contenían solo entre un 18 y un 27% (Suzuki et ál., 1999). La mejor conservación de las enzimas pancreáticas exógenas, en concreto de la lipasa, podría explicar este hecho. Cuando se induce una IPE experimental, el contenido de lípidos en las heces depende más de la digestibilidad de los lípidos que de la cantidad de lípidos ingerida (Pidgeon, 1982; Pidgeon y Strombeck, 1982).

La desconjugación bacteriana de las sales biliares también puede afectar a la absorción de las grasas en las enfermedades del intestino delgado, produciendo metabolitos que a su vez pueden causar diarrea (Balkman et ál., 2003; Ettinger y Feldman, 2007).

La suplementación dietética con aceite de triglicéridos de cadena media (2 a 4 mL por comida) también puede ser de beneficio en estos pacientes (Timo-leon, 2004; Tams, 2005; Watson, 2007).

La fibra menoscaba la actividad de las enzimas pancreática y la fibra soluble puede adsorber las enzimas pancreáticas, también puede reducir la absorción intestinal y la actividad de las enzimas del borde en cepillo de la mucosa intestinal (Wiberg 2004).

La sensibilidad a la dieta puede ser una consecuencia de la IPE. Por tanto, las dietas hipoalergénicas pueden ser beneficiosas para algunos perros con IPE, especialmente al principio del tratamiento (Ettinger y Feldman, 2007). En un caso clínico, tres Pastores Alemanes con IPE y alergia alimentaria recibieron un alimento formulado a base de hidrolizado de soja y de arroz, conteniendo un 19% de grasas en materia seca (es decir, un 40,8% de las calorías lipídicas). Este alimento demostró una buena tolerancia digestiva, mejoró la calidad de las heces y del pelaje y permitió una ganancia de peso de entre 2 y 10 kg con

respecto al alimento anterior, además de permitir la recuperación de una condición corporal óptima tras un periodo de 2 meses (Biourge y Fontaine, 2004).

Los Antibióticos son los fármacos que más se han utilizado como adyuvantes en el tratamiento de la IPE. El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado es común en los perros con IPE antes y durante el tratamiento con reposición de enzimas. Las posibles razones por las cuales se produce una acumulación anormal de bacterias en el intestino delgado de los perros con IPE son el aumento de la cantidad de sustrato para las bacterias en la luz intestinal, falta de factores bacteriostáticos presentes en el jugo pancreático normal y los cambios en la motilidad intestinal y las funciones inmunitarias. Los antibióticos que se ha observado que son eficaces son Tilosina, Oxitetraciclina y Metronidazol. Generalmente, resulta eficaz el tratamiento con antibióticos durante 1 a 3 semanas (Hall, 2003).

Suplementación con Cobalamina: la deficiencia de Cobalamina es común en los perros con IPE. Esta deficiencia se debe en parte a un aumento de la captación de cobalamina por las bacterias intestinales y en parte a la falta de factor intrínseco pancreático, se ha demostrado que tiene una función principal en la absorción de cobalamina. No se ha demostrado que los suplementos de enzimas aislados sean útiles para aumentar las concentraciones séricas de cobalamina. Es necesario el tratamiento con cobalamina parenteral cuando se detectan concentraciones séricas bajas. Los signos clínicos de la deficiencia de cobalamina todavía están poco documentados en la IPE canina. La dosis de cobalamina que se recomienda son 250 a 500 µg por vía parenteral (Williams, 1996) Algunos perros no responden al tratamiento con Cobalamina estos pacientes probablemente tienen enfermedad del intestino delgado concurrente (Jörg, 2008).

Los perros no tienen la capacidad para almacenar grandes cantidades de Cobalamina en su organismo y que pueden disminuirse con rapidez cuando la homeostasia normal es alterada por la IPE o enfermedad intestinal. Los estudios en caninos indicaron que la administración parenteral de una sola dosis de Cianocobalamina (1 mg SC) es suficiente para

prevenir la recurrencia de anomalías metabólicas durante 1 mes (Hall, 2003).

Tratamientos de apoyo. En los perros con IPE puede sospecharse mala absorción de vitaminas liposolubles A, D, E y K. Los perros se pueden suplementar con vitamina E (400 a 500 UI, PO, SID, durante un mes).

FRACASOS TERAPÉUTICOS

Hiperacidez: la lipasa es la enzima más sensible al ácido y su actividad se puede acrecentar reduciendo la secreción de ácido gástrico. Una prueba con Cimetidina (21.5 a 5 mg/lb, PO, BID) puede revelar si el suplemento enzimático está siendo inactivado (Rutz, 2002; Timoleon, 2004).

Hipermultiplicación Bacteriana (HMB): el aumento de las poblaciones bacterianas es una consecuencia de la mayor disponibilidad de sustrato secundaria a la IPE. La mayoría de perros con IPE responden al tratamiento con suplementación enzimática y no requieren antibióticos. Sin embargo, algunos pacientes necesitan y responden a la antibioticoterapia en tales casos es factible que el equilibrio entre daño y reparación intestinal esté alterado por la IPE. La terapia profiláctica con un antibiótico como Oxitetraclina puede ser utilizada en los perros que no responden a la administración de enzimas y manipulación dietética (Tams 2005).

En la HMB las bacterias desconjugan las sales biliares, reduciendo la emulsificación de las grasas y consecuente digestión de grasas, estas sales biliares desconjugadas irritan la mucosa colónica y pueden causar diarrea del intestino grueso de mal olor. (Westermarck y Wiberg, 2003; Elliot, 2005).

Enfermedad inflamatoria del intestino delgado: Algunos perros con IPE tienen enfermedad del intestino delgado que causa malabsorción a pesar de la suplementación enzimática adecuada. Los resultados de los estudios hematológicos y bioquímicos de rutina casi siempre son normales en la IPE no complicada, por ello deberían investigarse anomalías

como la hipoproteinemia que puede indicar una enteropatía perdedora de proteínas (Tams, 2005). En estos casos la administración de Metronidazol y/o prednisona está indicada (Timoleon, 2004).

PRONÓSTICO

Generalmente, es necesario el tratamiento con enzimas de por vida. Normalmente, la respuesta al tratamiento con enzimas se observa durante las primeras semanas de tratamiento, de modo que hay ganancias de peso, disminuyen la polifagia y el volumen fecal y cesa la diarrea (Williams, 1996).

Durante el tratamiento a largo plazo con suplementos sin recubrimiento entérico, el 50% de los perros están casi completamente controlados. Sin embargo, a pesar de los regímenes de tratamiento semejantes, se ha demostrado que la respuesta al tratamiento es variable y cerca del 320% de los perros con IPE tiene una respuesta inadecuada.

El pronóstico es bueno en perros que sobrevivan al periodo inicial de tratamiento, aunque hay pocos parámetros que permitan determinar una respuesta inicial al tratamiento.

Aunque no siempre es posible eliminar todos los signos se ha encontrado una buena resolución, especialmente de los signos más graves como la diarrea continua y la desnutrición (Ettinger y Feldman, 2007).

Se practica la eutanasia al 20% de los perros con IPE durante el primer año después del diagnóstico, debido principalmente a la escasa respuesta al tratamiento o rechazo del propietario a un tratamiento costoso y de por vida. Una complicación rara de IPE es la torsión mesentérica de etiología desconocida (Ettinger y Feldman 2007).

El pronóstico es bueno en perros que sobrevivan al periodo inicial de tratamiento, aunque hay pocos parámetros que permitan determinar una respuesta inicial al tratamiento. La deficiencia grave de cobalamina está asociada con poca supervivencia (Batchelor et ál., 2008).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adamama-Moraitou K., K. Rallis T. S. Papasteriadis A. et ál. (2001). Iron, zinc and copper in serum, various organs and hair of dogs with experimentally induced pancreatic insufficiency. *Digestive Diseases and Sciences*, 46(7), 1444-1457.

Adamama-Moraitou K, K. Rallis T., S. Papazoglou, et ál. (2004). Liver biochemical findings in dogs with experimentally induced pancreatic insufficiency. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 68, 56-61.

Adamama-Moraitou, K. Rallis, T. Prassinis, N. et ál. (2002). Serum vitamin A concentration in dogs with experimentally induced pancreatic insufficiency. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 72, 177-182.

Balkman, C. Center, S. Randolph, J. F et ál. (2003). Evaluation of urinary sulfated and non sulfated bile acids as a diagnostics test for liver diseases in dogs. *Journal American Association*, 222: 1368-1375.

Batchelor, D. Peter-John, M. Cripps, P. Taylor, R. McLean, L. Leibl, A. German, A. (2008). Breed associations for canine Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; volume 21 issue 2, 207 -214

Batchelor, D. Peter-John, M. Taylor, R. Cripps, P. German A. (2008). Prognosis factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; volume 21 issue 1, 207 -214.

Batt, R. Bush, B. Peters, T. (1979) Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with naturally occurring exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 20(8): 709-15.

Batt R, M. Mann, L. (1981). Specificity of the BT-PABA test for diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in the dog. *Vet Rec*, 108(14): 303 -7.

Batt, R. Horadagoda, N. MCLEAN, L. et al. (1989) - Identification and characterization of a pancreatic intrinsic factor in the dog. *Am J Physiol*; 256(3 Pt 1): G517-23.

Batt, R. (1993). Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. May; 23(3); 595-608.

Batt, R. Bush, B. Peters, T. (2008). A new test for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in the dog. *Journal of Small Animal Practice* volume 20 Issue 3. Pages 185 -192 24

Biourge, V. Fontaine, J. (2004). - Exocrine Pancreatic Insufficiency and Adverse Reaction to Food in Dogs: a Positive Response to a High-Fat, Soy Isolate Hydrolysate-Based diet. *J of Nutrition* 134: 2166S-2168S.

Boari, A. Williams, D. Famigli-Bergamini, P. (1994). - Observations on exocrine pancreatic insufficiency in a family of English setter dogs. *Journal Small Animal Practice*; 35: 247-251.

Brener, K. Harkin, K. Andrews, G. Kennedy, G. (2008). Juvenile pancreatic atrophy in Greyhounds: 12 cases (1995-200). *Journal of Veterinary Internal Medicine*:

Elliot, D. (2005). New developments in the dietary management of exocrine pancreatic insufficiency. Published in IVIS with the permission of the NAVC.

Ettinger, S. Feldman, E. (2007). *Tratado de medicina interna veterinaria*. Sexta edición. Elsevier. 1975 pp.

Hall E. J. (2003). Exocrine pancreatic insufficiency. In *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*.

Hall, E. J et ál. (1990). A survey of the diagnosis and treatment of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal small Animal Practice*. 32-613.

Hellmann, J. Loppnow, H. (1991). Hyperplasia of somatostatin and pancreatic polypeptide immunoreactive cells in dogs with idiopathic atrophy of the exocrine pancreas. *Zentralbl Veterinärmed A*; 38(2): 80-9.

Jörg, S. (2008). How I treat exocrine pancreatic insufficiency. in *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*.

- Kim, J. Jung D, I. Kang, B. Kim, H. et ál. (2005). Canine exocrine pancreatic insufficiency treated with porcine pancreatic extract. *J Vet SCI*
- Lerner, A. Lebenthal, E. (1993). Hereditary diseases of the pancreas. 2nd ed. New York Raven press. 1083 p.
- Moeller, E. Steiner, J. Clark, L. et al. (2002). Inheritance of pancreatic acinar atrophy in German Shepherd Dogs. *American Journal Veterinary Research*; 63(10): 1429-34.
- Nelson, R. Couto, G. (2005). Medicina interna de animales pequeños. Tercera edición. Intermédica, Buenos Aires. Argentina. 1453 pp.
- Pidgeon, G. (1982). - Effect of diet on exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 181(3): 232-5.
- Pidgeon, G. Strombeck, D. (1982). Evaluation of treatment for pancreatic exocrine insufficiency in dogs with ligated pancreatic ducts. *Am J Vet Res*; 43(3): 461-4.
- Prochowsky, H. Fredholm, M. (2007). Exocrine pancreatic insufficiency in the Eurasian dog breed- Inheritance and exclusion of two candidate genes. *Animal Genetics*, Volume 38 Issue 2, 15, 171-173.
- Rogers, W. O'Dorisio, T. Johnson, S. et al. 1983 - Postprandial release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) and pancreatic polypeptide in dogs with pancreatic acinar atrophy. Correction of blunted GIP response by addition of pancreatic enzymes to a meal. *Dig Dis Sci*; 28(4): 345-9.
- Rallis, T. S, Adamama-Moraitou, K. Soubasis, N. (1999). Canine exocrine pancreatic insufficiency: Clinical and laboratory findings in 15 spontaneous cases. *Canine Practice*, 24, 12-15.
- Rutz, G. Steiner J. Williams, D. (2002). Oral Bleeding associated with pancreatic enzyme supplementation in tree dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal America Veterinary Medical Association*; 221: 1716-1718.
- Simpson, K. Morton, D. Batt, R. (1989^a). Effect of exocrine pancreatic insufficiency on cobalamin absorption in dogs. *Am J Vet Res*; 50(8): 1233-6.
- Simpson, K. Morton, D. Sorensen, S. et al. (1989b). Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with exocrine pancreatic insufficiency following pancreatic duct ligation. *Res Vet Sci* 1989b; 47(3): 338-45.
- Simpson, K. Alpers, D. De Wille, J. et al. (1993). Cellular localization and hormonal regulation of pancreatic intrinsic factor secretion in dogs. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 1): G178-88.
- Simpson, J. Maskell, I. Quigg, J. et al. (1994). Long term management of canine exocrine pancreatic insufficiency. *J Small Anim Pract*; 35: 133-138.
- Simpson, K. (2008). The role of nutrition in the pathogenesis and the management of exocrine pancreatic disorders; A4205.0208.
- Simpson, J. Maskell, I. Quigg, J. Markwell, K. (2008). Long term management of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal Small Animal Practice*. Volume 35 Issue 3. Pages 133-138 28
- Sorensen, S. Riley, J. Lobley, R. et al. (1988). Investigation of the physical properties of dog intestinal microvillar membrane proteins by polyacrylamide gel electrophoresis: a comparison between normal dogs and dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Biochim Biophys Acta*; 955(3): 275-82.
- Suzuki, A. Mizumoto, A. Rerknimitr, R. et al. (1999). Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology*; 116: 431-437.
- Tams, T. (2005). Manual de gastroenterología en animales pequeños. Segunda edición Intermédica. Buenos Aires. Argentina. 492 pp.
- Terracciano, L. Isoardi, P. Arrigoni, S. et al. (2002). Use of hydrolysates in the treatment of cow's ilk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 89 (6 Suppl 1): 86-90.

Timoleon, S. (2004). Exocrine pancreatic insufficiency. In World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings.

Van Noort, R. (1990). Exocrine Pancreatic Insufficiency in dogs. *Tijdschr Diergeneeskde*;115 (13): 632-6.

Watson, P. (2006). Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *Journal of Small Animal Practice*; Volume 44 Issue 7, pages 306-612.

Watson P. (2007). How treat exocrine pancreatic insufficiency In: NAVC Proceedings, North American Veterinary Conference (Eds). Publisher: NAVC (www.tnavc.org). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org).

Westermarck, E. (1980). The hereditary nature of canine pancreatic degenerative atrophy in the German shepherd dog. *Acta Veterinaria Scand*; 21(3): 389-94.

Westermarck, E. Wiberg, M. Junttila, J. (1993). Role of feeding in the treatment of dogs with pancreatic degenerative atrophy. *Acta Vet Scand*; 31(3): 325-31.

Westermarck, E. Myllys, V. AHO, M. (1993b). Effect of treatment on the jejunal and colonic bacterial flora of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*; 8(5): 559-62.

Westermarck, E. Wiberg, M. (2003). Exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 33(5): 1165-79.

Westermarck, E. Rimalia-Pärnänen. (2008). Two unusual cases of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Small Animal Practice*; volume 30 Issue 1. Pages 32-34.

Wiberg, M. E. (2004). Pancreatic acinar atrophy in German shepherd dogs and rough-coated collies. Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. A review; 26(2): 61-75.

Wiberg, M. Lautala, H. Westermarck, E. (1998). Response to long-term enzyme replacement treatment in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J Am Vet Med Assoc*; 213(1): 86-90.

Wiberg, M. Nurmi, A. Westermarck, E. (1999^a). Serum trypsinlike immunoreactivity measurement for the diagnosis of subclinical exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med*; 13(5): 426-32.

Williams, D. Batt, R. Mclean, L. (1987). Bacterial overgrowth in the duodenum of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J Am Vet Med Assoc*; 191: 201-206.

Williams, D. (1996). The Pancreas, In Guilford WG et al eds. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia. Saunders 1996, 381-410.