

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**LA FISTULA PERIANAL Y SU RELACION CON LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL**

Por

Noelia ROBLEDO

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria
MODALIDAD: Revisión Bibliográfica.

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2014**

PAGINA DE APROBACIÓN

Presidente de mesa:

Dr. Gabriel Semiglia

Segundo miembro (Tutor):

Dra. Claudia Della Cella

Tercer miembro:

Dr. Alejandro Benech

Fecha:

21 de abril de 2014

Autor:

Noelia Robledo

AGRADECIMIENTOS

Cuanto tiempo ha pasado desde aquel Marzo de 2003 en que ingresé a Facultad con el sueño de ser Veterinaria, fue un largo camino...de crecimiento, de mucho aprendizaje...una carrera que cambió mi vida y una profesión de la que quiero formar parte para siempre...porque siento que nací para esto. Con este trabajo culmino una etapa muy importante de mi vida, y daré comienzo a otra que también lo será, pero nada de esto hubiera sido posible sola, por ello, quiero dar mis sinceros agradecimientos a todos aquellos que hicieron que esto fuera posible.

A la Dra. Claudia Della Cella, por ser mi tutora, acompañarme y apoyar la realización de éste trabajo.

A mis padres, Amelia y Néstor, que sin ellos y su apoyo a lo largo de la vida, hubiera sido imposible cumplir este sueño.

A mi hermana, Lara, por su gran apoyo y guía en la realización de esta tesis y a lo largo de la carrera.

A mi abuela Isabel, que estuvo cerca para hacer mejores las largas jornadas de clase.

A todos los docentes que me formaron para ser la profesional que soy hoy.

Al personal de biblioteca, por su labor y dedicación en la búsqueda del material para este trabajo.

Al Dr. Kenneth Harkin (Universidad de Kansas, EUA) por su gran ayuda en los temas complejos de la tesis.

A todas las personas, compañeros y amigas que me acompañaron y estuvieron a lo largo de la carrera.

Montevideo, 11 de marzo de 2014

TABLA DE CONTENIDO

PAGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE FIGURAS, TABLAS E IMÁGENES	6
RESUMEN	7
SUMMARY	8
INTRODUCCIÓN	9
<i>1. ANATOMÍA DEL CANAL ANAL Y LA ZONA PERINEAL</i>	<i>12</i>
1.A. ESFÍNTERES MUSCULARES INTERNO Y EXTERNO	12
1.B. IRRIGACIÓN.....	13
1.C. UBICACIÓN ANATÓMICA DE LAS FÍSTULAS PERIANALES.....	14
1.D. PARTICULARIDADES ANATÓMICAS DEL PASTOR ALEMÁN	14
<i>2. FÍSTULA PERINEAL, CONCEPTO GENERAL.....</i>	<i>16</i>
2.A. RESEÑA	16
2.B. FACTORES PREDISPONENTES ANATÓMICOS.....	16
2.C. ETIOPATOGENIA.....	16
2.D. SINTOMATOLOGÍA.....	17
2.E. HISTOPATOLOGÍA.....	19
2.F. DIAGNÓSTICO	19
2.G. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	20
2.H. TRATAMIENTO.....	22
<i>3. ETIOPATOGENIA DE LAS FISTULAS PERIANALES</i>	<i>23</i>
3.A. LA FÍSTULA PERIANAL COMO PROCESO INMUNOMEDIADO	23
3.B. LA INMUNOGLOBULINA A Y SU POSIBLE IMPLICANCIA EN EL DESARROLLO DE LAS FÍSTULAS PERIANALES.....	24
3.B.1 LA DEFICIENCIA SELECTIVA DE IGA EN EL PASTOR ALEMÁN.....	24
3.C. EXPRESIÓN DE CITOQUINAS Y LA IMPLICANCIA DE LOS LINFOCITOS T.....	26
3.D. IMPLICACIONES GENÉTICAS Y ASOCIACIÓN CON EL CMH	27
3.E. LA FÍSTULA PERIANAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL CMH	28
3.F. LOS RECEPTORES TIPO TOLL (<i>TOLL LIKE RECEPTOR-TLR</i>) Y NOD (DOMINIO DE OLIGOMERIZACIÓN DE UNIÓN A NUCLEÓTIDO) Y SU POSIBLE IMPLICANCIA EN EL DESARROLLO DE LAS FÍSTULAS PERIANALES.....	30

<i>4. EL TRATAMIENTO DE FÍSTULAS PERIANALES</i>	32
4.A. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	32
4.B. TRATAMIENTO MÉDICO	33
4.C. DROGAS INMUNOSUPRESORAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS FÍSTULAS PERIANALES	34
4.C.1 LA CICLOSPORINA.....	34
4.C.2 LA CICLOSPORINA ASOCIADA CON KETOCONAZOL	36
4.C.3.LA AZATIOPRINA.....	38
4.C.4 EL TACROLIMUS	40
4.D. TERAPIA DIETÉTICA.....	41
CONCLUSIONES FINALES	43
BIBLIOGRAFÍA.....	45

LISTA DE FIGURAS, IMÁGENES Y TABLAS

FIGURA 1. SECCIÓN DORSAL (HORIZONTAL) A NIVEL DEL CANAL ANAL DEL PERRO	12
FIGURA 2. CONTROL NEURAL DE LA DEFECACIÓN	13
FIGURA 3. TRACTOS SINUSALES Y FISTULA EN LA CIRCUNFERENCIA PERINEAL DE UN PERRO	14
IMAGEN 1. PASTOR ALEMÁN, ESTRUCTURA ANATÓMICA	15
IMAGEN 2. REGIÓN PERIANAL DE UN PASTOR ALEMÁN CON UNA FORMA LEVE DE FISTULA PERIANAL	18
IMAGEN 3. FÍSTULA PERIANAL GRAVE EN UN PERRO CON MÚLTIPLES TRAYECTOS DE DRENAJE Y DESCARGA MUCOPURULENTO	18
IMAGEN 4. CITOLOGÍA DE LA FÍSTULA PERIANAL	20
IMAGEN 5. ADENOMA PERINEAL EN PERRO	21
IMAGEN 6. ADENOCARCINOMA DE SACO ANAL EN PERRO.....	21
IMAGEN 7. AGREGADO LINFOIDE EN TEJIDO PERIANAL CON FISTULA PERIANAL	25
IMAGEN 8. INFILTRADO DE CÉLULAS LINFOIDES ENTRE LOS LÓBULOS DE LAS GLÁNDULAS CIRCUMANALES.....	26
IMAGEN 9. CIRUGÍA RADICAL PARA CASO DE FÍSTULA PERIANAL DE 360°...33	
IMAGEN 10. EVOLUCIÓN DE UN CASO CLÍNICO LUEGO DE 12 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA Y KETOCONAZOL.....	37
IMAGEN 11. EVOLUCIÓN DE UN CASO CLÍNICO LUEGO DE 12 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA Y KETOCONAZOL	37
IMAGEN 12. HIPERPLASIA GINGIVAL POSTERIOR A LA TERAPIA CON CICLOSPORINA	39
IMAGEN 13. EVOLUCIÓN DE UN CASO CLÍNICO LUEGO DE 12 SEMANAS DE TRATAMIENTO TÓPICO CON TACROLIMUS.....	40
TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS FÍSTULAS PERIANALES DE ACUERDO A LA EXTENSIÓN DE LAS LESIONES	17
TABLA 2. TASA DE ÉXITO EN LOS DIFERENTES PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.....	32
TABLA 3. RESULTADOS DE ÉXITO OBTENIDOS CON LA TERAPIA EN BASE A CICLOSPORINA	36

RESUMEN

La fístula perianal es una enfermedad crónica, progresiva, debilitante, inflamatoria y ulcerativa del tejido perianal, anal y perirectal caracterizados por trayectos fistulosos ulcerados asociados a supuración, frecuentes en perros y muy raro en gatos.

El presente trabajo pretende brindar una información completa y actualizada sobre las fístulas perianales, su origen, su relación con la enfermedad inflamatoria intestinal y su tratamiento.

En el paciente las fístulas perianales se presentan como trayectos únicos o múltiples en el área perianal, ulcerados, con drenaje mucopurulento y mal olor, asociado a dolor de intensidad variable, dependiendo de la gravedad de las fístulas. La raza más afectada es el Pastor Alemán, representando el aproximadamente el 84% de los casos, pero también se presenta con menor frecuencia, en el Setter Irlandés; también se ha reportado una baja casuística en razas como el Border collie o el Labrador retrievers.

El desarrollo de las fístulas perianales y las causas de la enfermedad aún no han podido ser comprendidas en su totalidad y siguen siendo motivo de estudio. Las investigaciones científicas realizadas a partir de la década del 90 y a lo largo de los últimos años, han confirmado que además de los factores predisponentes anatómicos que están involucrados en su presentación, existe claramente un problema de base inmunológico mediado por células T, asociado a esto, se desarrolló la terapia inmunosupresora como base del tratamiento médico de las fístulas perianales. Dado el alto porcentaje que representan los Pastores alemanes en los casos reportados de fístula perianal, se ha estudiado la implicancia de factores genéticos, como los relacionados al CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) y luego a los genes que codifican los RRP (Receptores de Reconocimiento de Patrones) en la respuesta inmune innata, como ocurre en la enfermedad de Crohn, pero dichas hipótesis necesitan seguir siendo estudiadas en profundidad. Mediante la búsqueda bibliográfica y los estudios científicos más actuales se desarrollará una visión actualizada de la enfermedad y se protocolizarán las bases de un tratamiento médico que permita lograr una respuesta positiva en el paciente con fístulas perianales y recurrir a una resolución quirúrgica como última opción.

SUMMARY

The perianal fistula is a chronic, progressive, debilitating, inflammatory and ulcerative disease of the anal, perianal and perirectal tissue characterized by ulcerative fistulous tracts associated with suppuration. This is common in dogs and uncommon in cats. This paper aims to provide complete and updated information on perianal fistulas, its origin and its relationship with inflammatory bowel disease and its treatment. Perianal fistulas appear as single or multiple tracks in the perianal area, ulcerated, mucopurulent drainage, and bad smell, associated with pain of varying intensity, depending on the fistulas severity. German shepherd is the most affected breed, representing approximately 84%, but it occurs less frequently in Irish Setter and it has been reported a low casuistry such as Labrador retrievers or Border Collie. The development of perianal fistulas and its causes have not yet been fully understood yet and undergoing further study. Scientific research from the 90s and over the years, have confirmed in addition to the anatomical predisposing factors involved in the presentation, an immune basis, mediated by T cells. Immunosuppressive therapy was developed. In association with this evidence and as mainstay in fistula medical management. Since a high percentage of perianal fistula cases are reported in German Shepherds we have studied: 1) those showing a genetic factor implication such as the ones related to MHC (Major Histocompatibility Complex) and 2) the ones related to genes encoding RRP (Recognition Receptors Patterns) in the innate immune response, such as Crohn's disease, but these hypotheses needs further and deeper study. We develop an updated view of the disease and provide the appropriate treatment protocol ensuring a positive response in patients with perianal fistulas and considering surgery as a last resort through literature research and current scientific studies.

INTRODUCCIÓN

La fístula perianal es una enfermedad crónica, que suele ser debilitante de los tejidos perianales en los perros y que se caracteriza por uno o más trayectos fistulosos que rodean el ano. La furunculosis anal, un descriptor alternativo, es una enfermedad progresiva que se caracteriza por lesiones ulceradas, dolorosas, con mal olor que se debe a la destrucción y la infección de los tejidos asociados. En los casos graves todo el ano está rodeado por trayectos fistulosos ulcerados que suelen producir incontinencia fecal o la formación de estenosis anales (Ettinger y Feldman, 2007).

Según Ettinger y Feldman (2007) las razas principalmente afectadas son el Pastor alemán y el Setter irlandés. No existe predisposición de sexo o la edad, pero está más extendida en perros macho mayores de cinco años. También se reportaron casos clínicos en otras razas, como ser Border collie y el Labrador retriever (Patterson y Campbell, 2005).

El factor que se considera más importante que contribuye a la formación de fístulas perianales es la predisposición anatómica que incluye una cola en base ancha en los pastores alemanes, llevar la cola hacia abajo en el caso de los Setter irlandeses y aumento de densidad de las glándulas sudoríparas apócrinas de la zona cutánea (Ettinger y Feldman, 2007).

Budsberg et al. (1985) demostró que microscópicamente, el Pastor alemán tiene una diferencia en cuanto a la densidad de las glándulas sudoríparas apócrinas de la zona cutánea, siendo significativamente mayor en esta raza.

Varios años atrás la fístula perianal se consideraba una entidad patológica aislada y su resolución era fundamentalmente quirúrgica; a partir de la década del 90, se realizaron nuevos estudios en Pastores alemanes afectados, basándose en la administración de Prednisolona y terapia dietética, los resultados obtenidos fueron positivos en los perros afectados con fístulas perianales, logrando una remisión completa en el 33.3% de los animales tratados (Harkin et al.1996). La respuesta obtenida fue muy sugerente de la implicancia de un problema de tipo inmunológico en la génesis de la enfermedad. La raza Pastor alemán, además de ser una raza afectada con fístula perianal, presenta también ciertas patologías inmunomediadas que afectan especialmente el colon y recto (Walshaw, 1998).

Mathews et al. (1997), comprobaron la eficacia de la Ciclosporina para resolver la patología. Debido a la respuesta favorable obtenida y siendo la Ciclosporina una droga con efecto inmunosupresor, confirmaría la implicancia de un proceso inmunomediado en el origen de las fístulas perianales.

En la actualidad se considera como base de la etiopatogenia de la enfermedad un problema de base inmunológico mediado por células T, asociado a factores ambientales/anatómicos y la posible implicancia de factores genéticos.

La sintomatología que presentan los animales afectados es básicamente tenesmo, constipación, disquecia, hematoquecia, lamido repetido de la cola, dolor a la exploración de la misma, presencia de exudado maloliente mucopurulento; los tractos fistulosos pueden ser únicos o múltiples, en algunas oportunidades las fístulas pueden no ser evidentes a menos que se realice la sedación del paciente y se proceda al

posterior rasurado de la zona afectada, poniendo en evidencia variaciones en la profundidad de la fistulas ulceración del tejido y tapizado epitelial. En casos graves puede ulcerarse toda la circunferencia del ano.

El aspecto general de estos pacientes puede estar deteriorado, presentando disminución marcada de peso y mala calidad de pelo (Fossum, 2009).

El diagnóstico se basa principalmente en reseña y hallazgos observados en la exploración física (Ettinger y Feldman, 2007).

La sedación y una buena limpieza son necesarias para realizar una exhaustiva exploración perineal (Fossum, 2009).

El tacto rectal es útil para evaluar estenosis rectal, funcionalidad del esfínter anal o una mucosa rectal granulomatosa (Ettinger y Feldman, 2007), así como poner de manifiesto anomalías en los sacos anales (Slatter, 2006), los cuales pueden impactarse, obstruirse, contaminarse y abscedarse (Ettinger y Feldman, 2007). Puede ser necesario un estudio histopatológico para descartar neoplasias perineales, de recto o sacos anales (Fossum, 2009).

El diagnóstico mediante exploración física es presuntivo, para confirmar el diagnóstico debe realizarse biopsia y estudio histopatológico (Fossum, 2009).

La terapia para las fístulas perianales se divide en dos abordajes básicos, la terapia médica y la terapia quirúrgica (Ettinger y Feldman, 2007).

Entre los procedimientos quirúrgicos para resolver las fístulas perianales, se encuentran la extirpación quirúrgica, la cauterización química, la criocirugía, la amputación de la cola, la electrocirugía y la cirugía láser, todos ellos han sido asociados a recidivas y a complicaciones postoperatorias significativas, como estenosis e incontinencia fecal (Harkin et al. 1996).

La cirugía láser demostró ser el procedimiento quirúrgico más eficaz, en cuanto a porcentaje de curación y a tiempo posquirúrgico sin recurrencia (Ellison et al. 1995).

Según Ettinger y Feldman (2007) el tratamiento médico de las fístulas perianales debe comprender, la higiene y limpieza, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con antibióticos y tratamiento dietético.

Según Fossum (2009) la administración de inmunosupresores más la administración de antibióticos puede ser eficaz.

El tratamiento de las fístulas perianales ha ido evolucionando a medida que los diversos estudios fueron modificando el origen de la enfermedad, el cambio más importante en el enfoque de cómo abordar médicamente las fístulas perianales, se dio a partir del desarrollo de las teorías que indican en la etiopatogenia de las fístulas perianales, un problema inmunomediado, por lo que las drogas inmunosupresoras como la Ciclosporina son de elección en el tratamiento de las fístulas perianales.

Los tratamientos médicos que se realizan en la actualidad son principalmente en base a drogas inmunosupresoras como la Ciclosporina, Ciclosporina asociada a Ketoconazol, y recientemente el uso de Tacrolimus tópico.

El tratamiento médico requiere de varias semanas de administración, siendo el rango de 8 a 20 semanas, y 16 semanas el tiempo recomendado. Los porcentajes de curación son satisfactorios con la terapia médica inmunosupresora, pero se presentan

recidivas en un determinado porcentaje. Es importante tener en cuenta que tanto con la terapia médica como quirúrgica, las recidivas pueden ocurrir.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Anatomía del canal anal y la zona perineal.

El canal anal es la continuación del recto y finaliza en el ano, que es la abertura externa del canal, tiene aproximadamente 1 a 2 cm. de largo y está dividido en tres zonas, columnar, intermedia y cutánea (Fossum, 2009).

Tanto en la zona columnar como intermedia se presentan glándulas anales. La zona intermedia forma una cresta distintiva denominada línea anocutánea (Slatter, 2006).

En la zona cutánea es donde se encuentran las glándulas sebáceas, circunanales, y sudoríparas apócrinas (Fossum, 2009).

Esta zona cutánea está a su vez subdividida en una zona interna (donde se presentan las glándulas anales verdaderas) y en la que se localizan los sacos anales, y una zona externa, donde se presentan las glándulas circunanales (perianales, hepatoideas) (Slatter, 2006).

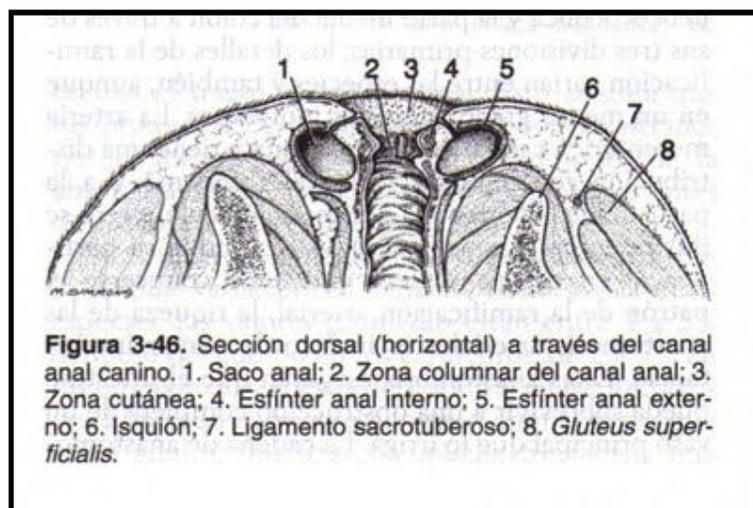


Figura 1. Sección dorsal (horizontal) a nivel del canal anal del perro.

Fuente: Dyce, K.M., Sack W.O., Wensing C.G., (2012) Anatomía Veterinaria. 4a. ed. México, Manual Moderno, 833p.

1.a. Esfínteres musculares interno y externo.

El esfínter anal interno y el esfínter anal externo, son dos músculos que circundan el recto terminal y el canal anal, y son los encargados del control de la defecación. Entre estos músculos y a cada lado del ano se encuentran los sacos anales (Fossum, 2009).

El esfínter anal interno es un engrosamiento del músculo liso circular del intestino (Dyce, 2012). El esfínter anal interno es un músculo liso, involuntario y su inervación proviene de ramas parasimpáticos del nervio pélvico, dichas ramas son inhibitoras. También recibe inervación motora de fibras simpáticas provenientes de los nervios hipogástricos (Fossum, 2009).

El esfínter anal externo es estriado, de origen somático y de control voluntario. (Dyce, 2012). Es una gran banda circunferencial de músculo esquelético estriado y esencial en la continencia fecal. La inervación voluntaria proviene de las ramas rectales caudales de los nervios pudendos (Fossum, 2009).

La rama perineal del nervio pudendo proporciona la inervación sensitiva (Slater, 2006). (Figura 2)

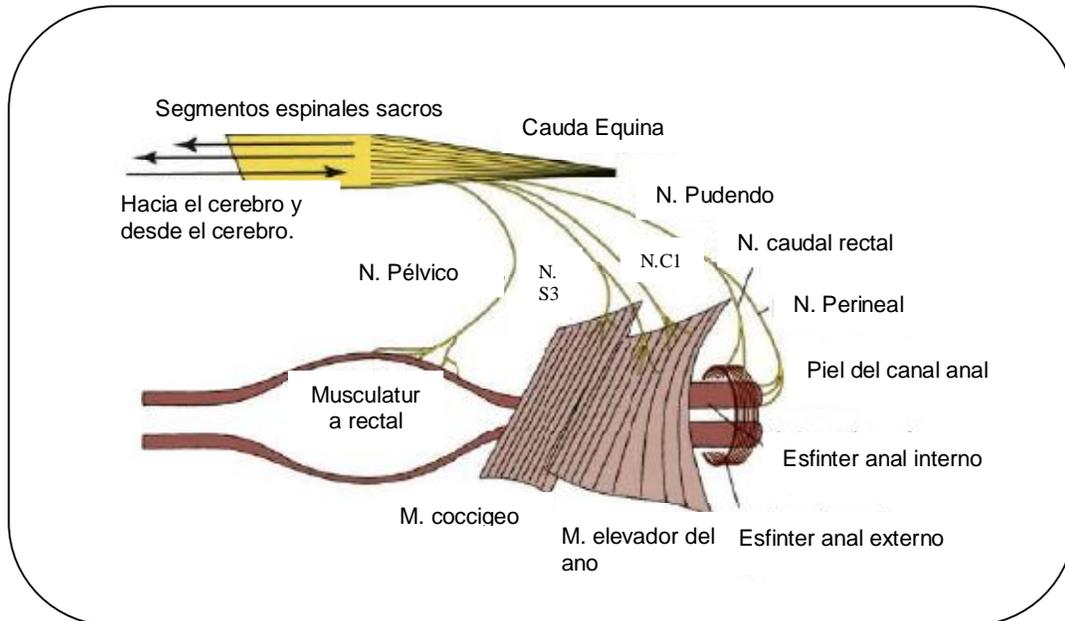


Figura 2 .Control neural de la defecación.
(Traducción libre del autor, en base a cuadro original en inglés).

Fuente: Ettinger. S; Feldman. E; (2009). Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7a ed. St. Louis Missouri, Elsevier, V.2, 2208p.

1.b. Irrigación.

La principal irrigación del recto está dada por la arteria rectal craneal, que es una rama de la arteria mesentérica posterior (Fossum, 2009).

La irrigación del canal anal proviene de ramas de la arteria pudenda interna (Slatter, 2006).

1.c. Ubicación anatómica de las fístulas perianales.

La fístula perianal es una enfermedad crónica, dolorosa y ulcerativa, asociada al perineo, ano y/o tejido perirrectal (Patterson, 2005) y se caracteriza por la presencia de uno o múltiples trayectos fistulosos o senos ulcerados. Pueden involucrarse hasta los 360° de la piel y los tejidos perianales (Slatter, 2006). (Figura 3)

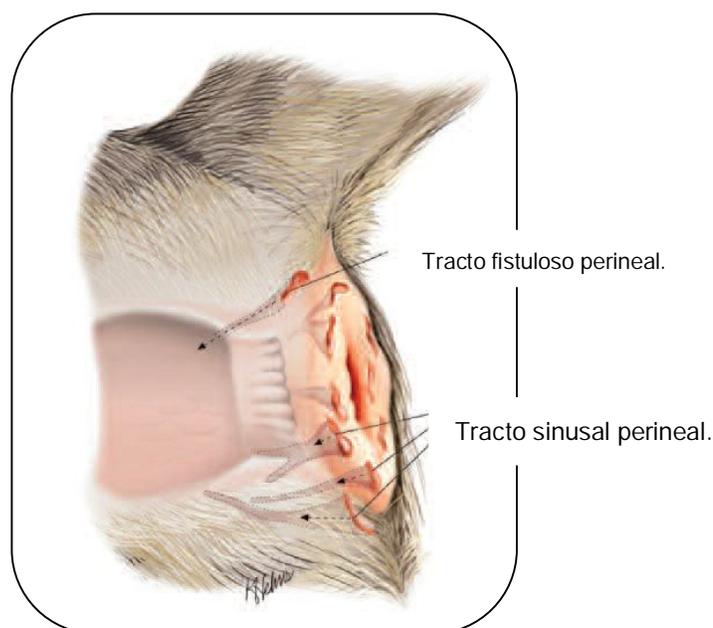


Figura 3. Tractos sinusales y fístula en la circunferencia perineal de un perro.
(Illustration by Mr. Kerry Helms).
(Traducción libre del autor, en base a cuadro original en inglés).

Fuente: Patterson, A.P., Cambell, K.L. (2005). Managing Anal Furunculosis in Dogs. *Compend Contin Edu Pract Vet* 27: 339-355. Disponible en <http://www.CompendiumVet.com>.

1.d. Particularidades anatómicas del Pastor alemán.

La fístula perianal se presenta en alrededor del 84% de perros de raza Pastor Alemán (Patterson y Campbell, 2005) posiblemente asociada a ciertas diferencias anatómicas con respecto a otras razas que podrían contribuir a la formación de las fístulas perianales. En cuanto a la conformación sería la presentación del rabo en base ancho y caído. Esto contribuye a la infección y formación de abscesos alrededor del ano al favorecer un ambiente húmedo y contaminado (Birchard, 2002). (Imagen 1)



Imagen 1. Pastor alemán, estructura anatómica.

Web: <http://www.garikhaus.com/informaPAAKCvsSV.html>

Budsberg et al. (1985) demostró que microscópicamente, el Pastor alemán tiene una diferencia en cuanto a la densidad de las glándulas sudoríparas apócrinas de la zona cutánea, siendo significativamente mayor en esta raza.

El resultado de este estudio, podría explicar del punto de vista histológico una de las causas que hacen a la predisposición del Pastor Alemán en cuanto al desarrollo de las fístulas perianales.

Debido a esto, la técnica de amputación de la cola para el tratamiento de las fístulas perianales se ha utilizado como forma de modificar el microclima del área afectada que ayuda a perpetuar la enfermedad (Van Ee, 1986).

2. Fístula perineal, concepto general.

La fístula perianal es una enfermedad crónica, que suele ser debilitante de los tejidos perianales en los perros y que se caracteriza por uno o más trayectos fistulosos que rodean el ano. La forunculosis anal, un descriptor alternativo, es una enfermedad progresiva que se caracteriza por lesiones ulceradas, dolorosas, con mal olor que se debe a la destrucción y la infección de los tejidos asociados. En los casos graves todo el ano está rodeado por trayectos fistulosos ulcerados que suelen producir incontinencia fecal o la formación de estenosis anales (Ettinger y Feldman, 2007).

2.a. Reseña

Las razas principalmente afectadas son el Pastor alemán y en menor medida el Setter irlandés (Ettinger y Feldman, 2007).

El Pastor Alemán representa el 84% de los casos de fístulas perianales en los perros. También se reportaron casos clínicos en otras razas, como ser Border collie y el Labrador retriever (Patterson y Campbell, 2005).

La edad media de presentación es alrededor de los 7 años; con un rango de 7 meses a 12 años.

No existe predisposición de sexo, pero los animales enteros tienen una predisposición más alta (Ettinger y Feldman, 2007).

2. b. Factores predisponentes anatómicos.

Uno de los factores que se considera más importante y que contribuye a la formación de fístulas perianales es la predisposición anatómica del animal que incluye una cola en base ancha (por ej. Pastores alemanes), llevar la cola hacia abajo (por ej. Setter irlandeses) (Ettinger y Feldman, 2007).

Microscópicamente, sería un factor de riesgo el aumento de densidad de las glándulas sudoríparas apócrinas de la zona cutánea (Budsberg et al. 1985).

2.c. Etiopatogenia.

Si bien hay factores anatómicos involucrados en el desarrollo de la presentación, el estudio de tejidos afectados por fístula perianal mediante biopsia, los estudios de detección de citoquinas a través de la expresión del ARNm y la excelente respuesta a la Ciclosporina (droga inmunosupresora) indican una fuerte base inmunomediada de la enfermedad. El alto porcentaje que representa el Pastor alemán en los casos reportados (84%) sugiere una base genética involucrada en el desarrollo de las fístulas.

2. d. Sintomatología.

Lo primero que se evidencia al realizar el examen físico del paciente, es una región perianal dolorosa y con múltiples trayectos fistulosos (Slatter, 2006).

La sintomatología que presentan los animales afectados es básicamente tenesmo, constipación, disquecia, hematoquecia, lamido repetido de la cola, dolor a la exploración de la misma, presencia de exudado maloliente mucopurulento; los tractos fistulosos pueden ser únicos o múltiples, en algunas oportunidades las fístulas pueden no ser evidentes, debiendo sedar y realizar la toilette de la región, así como su rasurado para realizar una exhaustiva evaluación de las lesiones, dado que las mismas varían en profundidad y extensión en cada paciente y en casos graves puede ulcerarse toda la circunferencia del ano (Fossum, 2009). La enfermedad puede variar en cuanto a la gravedad; pueden encontrarse una única fístula, pequeña, hasta casos graves en donde las lesiones pueden abarcar 360° del tejido perianal (Slatter, 2006).

Tabla 1 Severidad de la fístula perineal basado en la extensión de la enfermedad	
Clasificación	Rango
Leve	0°-90°
Moderada	90°-190°
Severa	180°-270°
Etapas final	270°-360°

Tabla 1. Clasificación de las fístulas perianales de acuerdo a la extensión de las lesiones.

(Traducción libre del autor, en base a cuadro original en inglés).

Fuente: Lombardi, R.L., Marino, D.J. (2008). Long-Term Evaluation of Canine Perianal Fistula Disease Treated With Exclusive Fish and Potato Diet and Surgical Excision. *Journal of the American Animal Hospital Association* 44: 302–307.

Dependiendo de la gravedad de las fístulas, se manifestará una diferente sintomatología, esta puede variar desde pacientes que solo presenten lamido de la región perineal, hasta casos graves en los que las lesiones y cicatrices impidan la dilatación normal del recto y ano, manifestando tenesmo grave, disquecia y dolor (Hall, 2009).



Imagen 2. Región perianal de un Pastor Alemán con una forma leve de fistula perianal.

Fuente: Patterson, A.P., Cambell, K.L. (2005). Managing Anal Furunculosis in Dogs. Compend Contin Edu Pract Vet 27: 339-355. Disponible en <http://www.CompendiumVet.com>.



Imagen 3. Fístula perianal grave en un perro, con múltiples trayectos de drenaje y descarga mucopurulenta.

Fuente: Ettinger. S; Feldman. E; (2009). Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7a ed. St. Louis Missouri, Elsevier, V.2, 2208p.

2.e. Histopatología.

Kumar et al. (1997) estudio a 36 perros con fístula perianal, y les realizó biopsia del área afectada para el examen histopatológico. Las lesiones desde el punto de vista histopatológico fueron descriptos como cambios epidérmicos y dérmicos. Los cambios epidérmicos consistieron en diversos grados de hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, quistes intraepiteliales y necrosis epidérmica. Los cambios dérmicos, consistieron en la congestión, hemorragias, edema e infiltración de linfocitos y neutrófilos ya sea en torno a las estructuras anexas o en la dermis profunda. Los cambios en las estructuras anexas revelaron hidradenitis, foliculitis, hiperplasia quística de las glándulas sudoríparas, tumor como hiperplasia de las glándulas sebáceas y hepatoideas (circunanales). También fueron observadas estructuras anexas con áreas de atrofia focal y proliferación de tejido conectivo de diferentes grados con infiltración de neutrofilos y mononucleares.

2.f. Diagnóstico.

El diagnóstico de las fístulas perianales se basa fundamentalmente en la reseña, los datos anamnésticos y una correcta exploración física (Ettinger y Feldman, 2007). En muchas oportunidades los pacientes no permiten realizar una correcta y pormenorizada exploración clínica de la región debido al dolor que genera elevar la cola, siendo necesaria la sedación del paciente junto con el rasurado y la toilette del área para valorar la extensión y gravedad de las lesiones.(Ettinger y Feldman, 2007). La enfermedad está asociada a dolor grave, y en general a un exudado maloliente (Fossum, 2009), pudiendo ser más extensa de lo que se ve ante la inspección superficial (Slatter, 2006).

La correcta exploración física, debe complementarse con un examen rectal digital, el objetivo es evaluar al paciente en busca de estenosis anal y rectal, anomalías de los sacos anales, y también la presencia y ausencia del tono del esfínter anal (Slatter, 2006). También puede evaluarse una mucosa rectal granulomatosa. Los sacos anales pueden encontrarse también afectados por las fístulas, lo que puede producir obstrucción o absceso del saco anal. (Ettinger y Feldman, 2007)

La citología muestra inflamación piogranulomatosa con una población bacteriana mixta. La biopsia de tejidos, sirve para descartar la presencia de un proceso tumoral (Fossum, 2009).

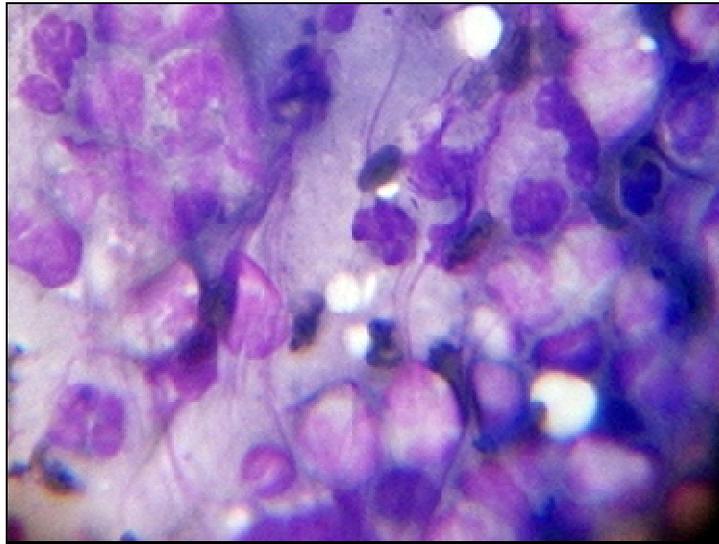


Imagen 4. Citología de la fístula perianal.
Fuente. Gentileza de la Dra. Guillermina Manigot. (Arg.)

2. g. Diagnóstico diferencial.

En el diagnóstico diferencial de las fístulas perianales, deben considerarse principalmente las patologías de saco anal, abscesos crónicos de los sacos anales que fistulizan secundariamente y tumores de la zona perineal agresivos, como el adenocarcinoma. También otras lesiones cutáneas o mordeduras que no se han tratado a tiempo (Ettinger y Feldman, 2007).

En sus estadios iniciales el carcinoma de células escamosas puede presentarse similar a un caso de fístulas perianales. Descartar neoplasias de saco anal y recto. También fístulas relacionadas a piodermias del pliegue de la cola (Fossum, 2009).

En las imágenes 5 y 6 se puede observar el adenoma perianal y el adenocarcinoma de saco anal. Dos diferenciales importantes de las fístulas perianales.

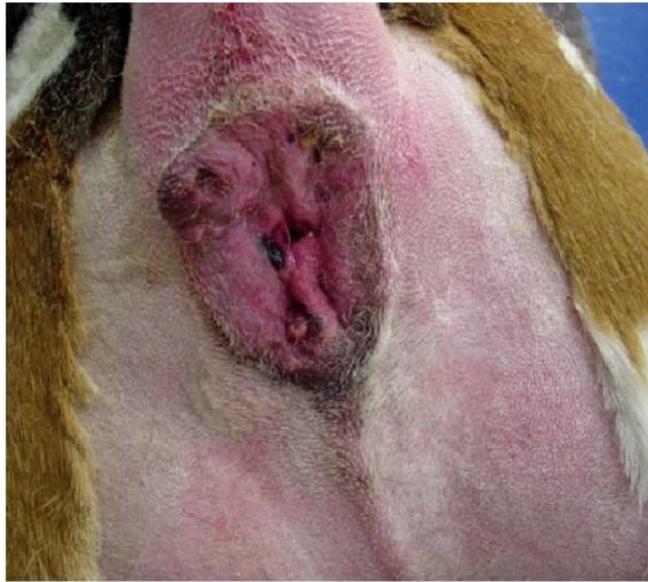


Imagen 5. Adenoma perineal en perro.

Fuente: Ettinger. S; Feldman. E; (2009). Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7a ed. St. Louis Missouri, Elsevier, V.2, 2208p.



Imagen 6. Adenocarcinoma de saco anal en perro.

Fuente: Ettinger. S; Feldman. E; (2009). Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7a ed. St. Louis Missouri, Elsevier, V.2, 2208p.

2. h. Tratamiento.

Presenta dos abordajes básicos, el médico y el quirúrgico. A veces puede ser necesaria una combinación de ambos. El tratamiento médico es en base a drogas inmunosupresoras, siendo de elección la Ciclosporina y asociado a buena higiene y terapia antibiótica. Para el tratamiento quirúrgico existen múltiples técnicas, todas han sido relacionadas con complicaciones postoperatorias, por lo que debe recurrirse a ellas como último recurso.

3. Etiopatogenia de las fístulas perianales.

En la etiopatogenia de las fístulas perianales, no parece haber una sola causa, considerándose un problema multifactorial. A partir de 1996, se ha ido modificando el concepto sobre su origen, y se ha reportado a las fístulas perianales como una patología fuertemente vinculada a un proceso inmunomediado. Por lo tanto los nuevos conocimientos en cuanto a su etiología y la implicancia de un problema de base inmunológico, han llevado a un cambio en la terapia utilizada en su tratamiento.

3.a. La fístula perianal como proceso inmunomediado.

En principio, se la consideraba una patología aislada y su desarrollo una consecuencia de una mala conformación de la cola, mala ventilación de la zona sumado a la proliferación de bacterias con la consecuente infección e inflamación (Birchard, 2002).

El manejo médico utilizado consistía en la limpieza del área afectada, la administración tópica de preparaciones en base a antibióticos y corticoides y el uso de combinaciones de antisépticos tópicos y antibióticos sistémicos. Siendo esta terapia considerada solamente paliativa (Walshaw 1998).

El tratamiento recomendado y más utilizado era la resolución quirúrgica. Muchos procedimientos fueron descritos en la literatura veterinaria para el tratamiento de las fístulas perianales, escisión quirúrgica, cauterización química, criocirugía, amputación de la cola, electrocirugía y cirugía con láser. Todos estos procedimientos fueron asociados con complicaciones postoperatorias significativas, como la formación de estenosis anal, tenesmo, e incontinencia fecal y ninguno de ellos pudo ser considerado 100% satisfactorio para controlar el proceso (Walshaw 1998).

Harkin y Walshaw (1996) comenzaron el estudio de una posible asociación entre la fístula perianal y la enfermedad inflamatoria intestinal en el Pastor alemán; para ello realizan un estudio incluyendo perros de raza Pastor alemán con fístula perianal y evidencia histológica de colitis, estos fueron tratados con altas dosis de prednisolona y dieta con una novel proteína, proporcionando resultados de curación completa en un 33%; solamente una mejoría en un 33% de los casos y sin resultados en el restante 33% de los animales.

Los resultados obtenidos fueron compatibles con el concepto de que la fístula perianal no era una patología aislada, y se comenzó a considerar como la manifestación de un proceso sistémico del tipo infiltrativo e inflamatorio del intestino grueso (colitis) y también pensar en la fístula perianal como una enfermedad mediada inmunológicamente, considerando la alergia a los alimentos como una causa subyacente (Walshaw, 1998).

Mathews et al. (1997) y Machicote, (2004) estudiaron la efectividad de la Ciclosporina; droga inmunosupresora en la terapia de las fístulas perianales, demostrando la efectividad por lo tanto confirmaría que existe una implicancia de origen inmunológico en el desarrollo de las mismas.

El concepto es el que se mantiene hasta hoy, y es que la base de las fístulas perianales, tiene su origen fuertemente ligado a un problema de base inmunológico.

Consultado por la autora, el Dr. Kenneth R. Harkin¹, manifiesto que cuando realizo su estudio en 1996 acerca de una posible asociación entre las fístulas perianales y la enfermedad inflamatoria intestinal en el Pastor alemán, lo realizo porque estimo que existía una fuerte vinculación entre ambas patologías y por lo tanto el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente era importante, basado en la idea de que una permeabilidad intestinal aumentada podía resultar en absorción de antígenos que se depositaran en la piel y dieran como resultado la fístula perianal. Hoy el Dr. Kenneth R. Harkin desestima esta hipótesis y manifiesta que la mayoría de los perros con fístula perianal no tienen signos asociados a enfermedad inflamatoria intestinal/colitis, solo signos asociados con la fístula perianal.

3.b. La inmunoglobulina A y su posible implicancia en el desarrollo de las fístulas perianales.

3.b.1. La deficiencia selectiva de IgA en el Pastor Alemán.

Los perros de raza Pastor Alemán, tienen predisposición a los trastornos de tipo infeccioso, como por ejemplo las micosis, las piодermias profundas, la proliferación bacteriana en el intestino delgado y la furunculosis anal. Esto hace pensar que los animales podrían tener deficiencias en la inmunidad de las mucosas (Tizard, 2002).

Los Pastores Alemanes, tienen concentraciones normales de IgM e IgG, pero significativamente más bajas de IgA, siendo la concentración de IgA de 80mg/100ml en estos perros y de 170 mg/100 ml en el grupo testigo (Tizard, 2002). Al estudiar los órganos linfoides de los perros de ésta raza se encontró que su número de células plasmáticas productoras de IgA, es normal, lo que lleva a pensar que el problema está en una síntesis o secreción defectuosa de la inmunoglobulina A (Tizard, 2002).

German et al, (2000) estudió cuatro grupos de perros con el objetivo de determinar las concentraciones de las diferentes inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA). Dos grupos fueron integrados por Pastores alemanes con y sin enfermedad del intestino delgado respectivamente. Los otros dos grupos estuvieron integrados por perros de otras razas con y sin enfermedad de intestino delgado respectivamente. El estudio no halló diferencias significativas entre las concentraciones de IgG, IgM e IgA en el suero, saliva o lágrimas de los diferentes grupos de perros. Pero la producción de IgA, en explantes

¹ Dr. Kenneth R. Harkin** *DVM, (SAIM) DACVIM*, " [...] When I originally published that work I believed that addressing underlying IBD was important, with the thought that the leaky gut could result in absorption of antigens that deposited in the skin and resulted in PAF. To that end, I would frequently also put these dogs on a novel antigen diet. I don't use novel antigen diets, nor do I really care anymore if these dogs have underlying IBD. I think most of them do not. In the end it doesn't seem to matter and most of them don't have clinical signs associated with IBD/colitis, just with their PAF." (La consulta fue realizada por la autora de esta tesis vía correo electrónico. Texto original en inglés)

** El Dr. Kenneth R. Harkin es Profesor y Jefe de la Sección de Medicina Interna de Pequeños Animales de la Universidad de Kansas, EEUU, una de sus áreas de interés en investigación ha sido la fístula perianal en el Pastor alemán. Es coautor con Richard Walshaw del trabajo "Association of Perianal Fistula and Colitis in the German Shepherd Dog: Response to High-Dose Prednisone and Dietary Therapy".

duodenales en los Pastores alemanes afectados fue menor que en los perros afectados de otras razas. Se reportó que el número de células plasmáticas secretoras de IgA en la lámina propia fue normal en ambos grupos, lo que sugiere una alteración en la secreción de IgA en los Pastores alemanes. Lo que no se pudo comprobar es si dicha deficiencia en la secreción es producto de un defecto en la raza o producto de la afección de la mucosa secundario a la patología intestinal.

Una deficiencia de IgA podría ser importante en la patogenia de la fístula perianal dado que una disminución en la inmunidad local de la mucosa y un aumento en la exposición a bacterias entéricas o antígenos de la dieta puede resultar en una respuesta anormal mediada por células T en inflamación. (House et al. 2003).

Los exámenes histopatológicos de tejidos afectados con fístula perianal, revelaron la presencia de infiltración de células mononucleares y gran cantidad de linfocitos T CD3, lo que sugiere un componente inmunomediado en el proceso inflamatorio (Tivers, 2008).

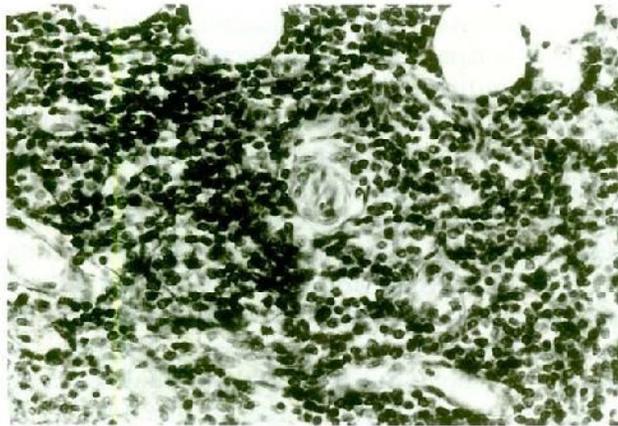


Imagen 7. Agregado linfoide dentro del tejido perianal inflamado en un perro Pastor alemán con fístula perianal. La mancha oscura son células de linfocitos T CD3.

Fuente: Day, M.J. (1993). Immunopathology of anal furunculosis in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 34: 381-389.

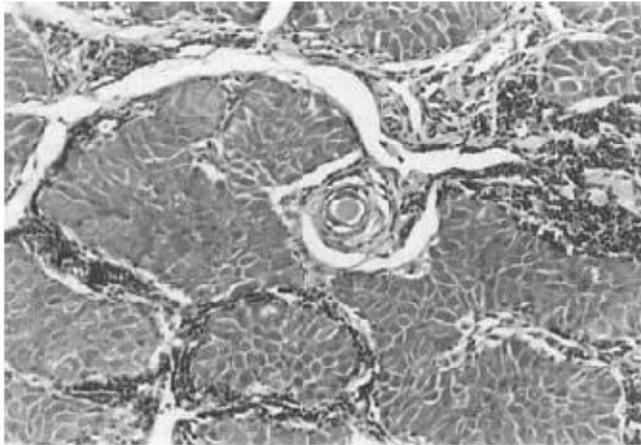


Imagen 8. Infiltrado de células linfoides entre los lóbulos de las glándulas circumanales.

Fuente: Day, M.J., Weaver, B.M. (1992). Pathology of surgically resected tissue from 305 cases of anal furunculosis in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 33: 583-589.

3.c. Expresión de citoquinas y la implicancia de los linfocitos T.

House et al. (2003) realizaron un estudio en biopsias de perros con fístula perianal con el objetivo de evaluar el patrón de expresión de ARNm que codifica las citoquinas, mediante una técnica de retrotranscripción-reacción en cadena de la polimerasa, (RT-PCR). Reporto una diferencia significativa en la expresión de ARNm de citoquinas de células T entre los controles de piel sana y las biopsias de lesiones, fundamentalmente de IL-2 e IFN- γ .

Los resultados obtenidos indican que la presencia del ARNm de las citoquinas **IL-2 e IFN- γ** , pero no de IL-4 en casi todas las biopsias de lesiones de fístula perianal, es consistente con la activación de células Th-1 CD4+ dentro de la lesión (House et al. 2003).

También se encontró un expresión significativamente mayor de las IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10 y TGF- β (transforming growth factor) en las biopsias de furunculosis anal (fístula perianal) que en animales sanos (House et al. 2003).

Esto podría explicarse debido a que las citoquinas IL-1 β , IL-6, TNF- α , son producidas predominantemente por los macrófagos activados (están implicados en las respuestas inflamatorias locales y sistémicas), este podría ser activado en respuesta al IFN- γ secretado por las células T o por una respuesta innata a la infección bacteriana. Los estudios de expresión de citoquinas en lesiones atópicas o de biopsias de mucosa en enfermedad inflamatoria intestinal observaron un aumento TNF- α de pero no de IL-6. El aumento de IL-1 β , IL-6, TNF- α podría deberse a una reacción más profunda dentro del tejido (House et al. 2003).

La expresión de ARNm de IL-10 y TGF- β también se encontró aumentada en las biopsias de lesiones, ambos son mediadores de la supresión de la inflamación de la mucosa y poseen efectos reguladores sobre la función de las células T y los macrófagos. La IL-10 también se encuentra aumentada en la mucosa intestinal de las personas con enfermedad de Crohn y se presume que es un intento del organismo por regular a la baja la excesiva respuesta inflamatoria (House et al. 2003).

El aumento de la expresión de TGF- β en perros con furunculosis anal es similar al de las biopsias de mucosa de Pastores alemanes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero menor que en lesiones de piel atópicas. También el TGF- β es importante en la cicatrización de heridas, observándose concentraciones altas en el tejido de granulación, el aumento de TGF- β en las biopsias de furunculosis anal también podría estar relacionado a un intento de cicatrización de las lesiones (House et al. 2003).

En resumen los altos niveles de expresión de ARNm de citoquinas en las lesiones de la fístula perianal sugieren que la patogénesis de la enfermedad puede estar relacionada con una **respuesta inflamatoria mediada por células T**, lo que podría explicar porque el tratamiento con Ciclosporina es exitoso (House et al. 2003).

Otro autor (Tivers et al. 2008) focalizo su estudio en la expresión de ARNm de la IL-2 y el IFN- γ en las lesiones de fístula perianal. El objetivo era cuantificarlas antes y después del tratamiento con Ciclosporina y también comparar la expresión de dichas citoquinas con la severidad de la lesión.

La respuesta a la terapia con Ciclosporina añade más pruebas de que las células T juegan un papel en la patogénesis de la fístula perianal. La evaluación de la expresión de ARNm de citoquinas en biopsias de lesión, ha puesto de manifiesto la actividad de células T en el tejido enfermo con una marcada expresión de ARNm de interleucina-2 (IL-2) e interferón-gamma (IFN- γ) (Tivers et al. 2008).

Como resultado, la detección de ARNm de IL-2 y IFN- γ en las biopsias de fístula perianal antes del tratamiento con Ciclosporina fue significativamente mayor en comparación con el tejido control. La expresión de estas citoquinas en el tejido enfermo indica la presencia de células T activadas y sugiere que la patogénesis de la fístula perianal es asociada con inflamación mediada por células T.

No se reportó correlación entre la severidad de la lesión y la expresión de citoquinas. Esto podría significar que la destrucción del tejido observada en las fístulas perianales puede ser una consecuencia de otros mediadores de la inflamación o los efectos en cascada de la activación de las células T (Tivers et al. 2008).

Por lo tanto, los resultados de este estudio proporcionan una prueba más que la patogenia de la fístula perianal está asociada con una respuesta inflamatoria mediada por células T.

3.d. Implicaciones genéticas y asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad.

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es un conjunto de genes, próximos en un único cromosoma, que codifican unas moléculas indispensables para el reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T y el comienzo de la respuesta inmune (Gomez-Lucía et al, 2007). Para inducir una reacción inmunitaria, el procesamiento del antígeno requiere no sólo la fragmentación de sus moléculas en el interior de las células, sino también la unión de éstos fragmentos con una molécula presentadora de antígeno apropiada. Tales moléculas presentadoras de antígeno se llaman moléculas de histocompatibilidad. Son glucoproteínas receptoras especializadas, codificadas por genes que se localizan en un complejo génico llamado complejo mayor de histocompatibilidad (Tizard, 2002). El CMH es imprescindible para que se desencadenen la mayoría de las respuestas inmunes, puesto que éstas suelen comenzar tras el reconocimiento de antígenos por los linfocitos Tc (*citotóxicos*) o Th

(helper). Este reconocimiento sólo va a efectuarse si el antígeno ha sido procesado y presentado por las moléculas del CMH (Gomez-Lucía et al, 2007).

Aunque las moléculas del CMH se localizan en casi todas las células nucleadas del organismo, donde se encuentran con mayor facilidad es en los leucocitos LA (leukocyte antigen). El CMH recibe un nombre, que generalmente corresponde a la inicial de la especie (también en inglés) seguida de las letras LA, en el caso del perro es DLA (Gomez-Lucía et al, 2007).

Los antígenos de histocompatibilidad están codificados por genes del CMH. Cada uno de estos genes puede existir en dos o más formas alternativas denominadas alelos. Cada alelo determinará el producto o molécula que se encontrará en la membrana de las células o soluble en el suero. Los genes se localizan en el cromosoma en lugares constantes denominados *loci*.

Debido a la íntima unión de los genes, la combinación de alelos en cada locus se suele heredar como una unidad, que se denomina haplotipo y que describe la secuencia de alelos que ocupan todos los loci ligados al CMH (Gomez-Lucía et al, 2007).

3.e. La fístula perianal y su asociación con el CMH.

Como ya se vio el Pastor alemán representa más del 80% de los casos reportados de fístula perianal.

Es debido a esta elevada prevalencia que se estudió con mayor profundidad la posible implicancia de una asociación genética con la susceptibilidad a la enfermedad.

Kennedy et al. (2007) realizó un estudio con el objetivo de investigar los genes de respuesta inmune del CMH. El estudio halló una asociación altamente significativa del alelo DLA DRB1*00101 con la presencia de la fístula perianal. Y la homocigocidad de éste alelo está asociado con una inicio temprano de la enfermedad.

Los estudios inmunohistoquímicos de tejidos de fístulas perianales indican que el proceso inflamatorio se caracteriza por infiltración de los linfocitos T, células plasmáticas y eosinófilos, con la formación local de folículos linfoides ectópicos; siendo estas observaciones consistentes con una patogenia inmunomediada (Kennedy et al. 2007).

El CMH canino comprende tres regiones conocidas (clase I, clase II, clase III). La clase II tiene tres genes altamente polimorficos, DLA-DRB1, DQA1 Y DQB (Kennedy et al. 2007).

Kennedy et al. (2007) reportaron una fuerte asociación entre un alelo y un haplotipo del CMH clase II con el desarrollo de fístulas perianales en perros de la raza Pastor alemán. La presencia del alelo DLA-DRB1*00101 conlleva un riesgo cinco veces mayor de desarrollar fístulas perianales.

También se demostró en este estudio que los perros homocigotos para el DRB1 * 00101 desarrollaron fístula perianal más temprano en el tiempo de vida (menores de ocho años). La homocigosis para DRB1 * 00101 está relacionada a un mayor riesgo de desarrollar fístulas perianales a temprana edad.

Pero debido a que este haplotipo es relativamente común y se encuentra ampliamente distribuido en muchas razas de perros con una frecuencia del 7.9% de la población canina y presente en 50 de las 107 razas de perros probadas hasta la fecha, siendo el Pastor alemán una raza particularmente afectada por la enfermedad, es poco probable que la base genética de las fístulas perianales pueda ser explicada por esta asociación del CMH y probablemente otros factores hereditarios también contribuyan a su desarrollo (Kennedy et al. 2007).

El gen del TNF α (Factor de necrosis tumoral α) también se encuentra en el DLA por lo que puede ser posible que el alelo DRB1 * 00101 este en desequilibrio de ligamiento con una variante particular del TNF α en el Pastor alemán predisponiéndolo al trastorno inflamatorio (Kennedy et al. 2007).

Barnes et al. (2009) estudio la asociación de la fístula perianal con el gen del FNT- α , concluyendo que la asociación entre la fístula perianal y dicho gen es debido a un desequilibrio de ligamiento entre el FNT- α y el DLA-DRB1*.

Los procesos inflamatorios son a menudo impulsados por la activación de las citoquinas, y una molécula clave en este proceso es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El TNF- α es una citoquina pro-inflamatoria con una amplia gama de funciones inmunológicas y se ha implicado en muchas enfermedades que se cree que tienen una base genética e inmunológica. El gen que codifica al TNF- α representa un fuerte candidato en la susceptibilidad a la fístula perianal canina, sobre todo porque está situado dentro de la región DLA y se sabe del desequilibrio de ligamiento que existe entre los loci de esta región (Barnes et al, 2009). Estos autores reportaron que cualquier asociación de la fístula perianal con el TNF- α es secundaria a la asociación observada con el DLA-DRB1 y que cualquier relación con la fístula perianal puede explicarse por un defecto de ligamiento. Esta hipótesis está sustentada en la observación de que el haplotipo TNF- α asociado con fístula perianal solo se mantuvo aumentado significativamente en frecuencia en los casos en los que también se presentaba el DLA-DRB1*00101-positivo.

3.f. Los receptores tipo Toll (*Toll like receptor-TLR*) y NoD (Dominio de oligomerización de unión a nucleótido) y su posible implicancia en el desarrollo de las fístulas perianales.

- **Conceptos básicos sobre inmunidad innata y adaptativa.**

La inmunidad innata, natural o inespecífica es la principal línea de defensa del organismo. Sus principales componentes son las barreras físicas, químicas y biológicas, las células fagocitarias (neutrófilos, macrófagos) y linfocitos NK (Natural killer) así como factores solubles, tales como proteínas circulantes del sistema de complemento y proteínas de la inflamación así como citoquinas secretadas por células inmunitarias (Gomez-Lucía et al, 2007).

Es de respuesta rápida y anterior a la respuesta inmune adaptativa. Estos mecanismos discriminan lo extraño de lo propio ya que han evolucionado para reconocer moléculas de los microorganismos y no las propias. Son incapaces de distinguir diferencias sutiles entre agentes infecciosos, pero sí reconocen estructuras compartidas por los grupos de microorganismos. A diferencia de la inmunidad adaptativa, no presenta capacidad de memoria (Gomez-Lucía et al, 2007).

La estrategia para el reconocimiento de microorganismos por parte del sistema inmune, se basa en la detección de patrones moleculares conservados que son productos esenciales de la fisiología microbiana. Actualmente dichas estructuras invariantes son conocidas como *patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP)*. Dos PMAP comunes son el LPS (lipopolisacárido) de las bacterias Gram negativas y el peptidoglicano (PGN) de las bacterias Gram positivas.

Estos PMAP son reconocidos por receptores del sistema inmune innato denominados receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Debido a que los PMAP son producidos sólo por los microorganismos, el sistema inmunitario innato los reconoce como "firmas o huellas moleculares" de invasores, y su reconocimiento por los RRP propicia la inducción de una respuesta inmune.

En el grupo de los receptores de membrana, encontramos a los Receptores tipo *Toll* (TLR) y en el grupo de receptores de reconocimiento Intracelular (citósolicas) a las Proteínas NOD1 y NOD2 (Dominio de oligomerización de unión a nucleótido). Estos dos receptores podrían estar implicados en la patogenia de la fistula perianal.

Como sucede en el ser humano, los Receptores de reconocimiento de patrones (RRP) son componentes importantes del sistema inmune innato, que permiten la detección temprana de infección. La función defectuosa de los RRP ha sido implicada en varias enfermedades infecciosas inmuno-mediadas en los seres humanos (como la enfermedad de Crohn) (House et al. 2008).

La enfermedad de Crohn, es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal en los seres humanos. El gen NOD2/CARD15 (que codifica al receptor Nod2) se encuentra en el cromosoma 16q12 en un sitio que se superpone con el IBD1, un locus asociado con la susceptibilidad a dicha enfermedad (Inohara et al, 2002).

House et al. (2008) pensaron que siendo la fístula perianal en el Pastor alemán una enfermedad inmunomediada, éste podría presentar una disfunción en los genes de RRP, similar como ocurre en la enfermedad de Crohn. Para ello se investigo la

respuesta de RRP canino in Vitro para probar la hipótesis de que éstos se encuentran alterados en los perros Pastores alemanes afectados.

La comparación de las respuestas de RRP en sangre derivadas de monocitos / macrófagos a partir perros donantes de sangre sanos con los de Pastores alemanes afectados de fístula perianal, mostraron una deficiencia en este último en respuesta a la LD-MDP (NOD2 ligando) en el nivel de ARNm pero no a nivel de proteínas. Por lo tanto concluyeron la hipótesis de que las respuestas Nod2 disfuncionales por las células de los monocitos/macrófagos estén involucradas en la patogenia de la fístula perianal (House et al. 2008). Continuando en ésta línea de investigación, House et al (2009), realizaron otro estudio con la hipótesis de que la fístula perianal podría ser resultado de una deficiencia de la inmunidad innata (como ocurre en la enfermedad de Crohn), que llevaría a un incremento en la invasión microbiana del epitelio mucocutáneo perianal y secundariamente una respuesta inflamatoria medida por células T contra los antígenos microbianos del tejido afectado. El objetivo del estudio fue investigar si los genes de RRP están involucrados en la determinación de la susceptibilidad a la fístula perianal en la raza Pastor alemán, los genes estudiados fueron los que codifican para NOD1, NOD2, TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, y TLR9, el estudio se realizó sobre 100 perros Pastores alemanes como control y 47 Pastores alemanes afectados con fístula perianal.

Como resultado House et al (2009) no encontraron ninguna asociación entre la los genes de RRP y furunculosis anal.

Según lo reportado no se podría afirmar que hay una implicancia de los genes que codifican los RRP, como ocurre con la enfermedad de Crohn. Pero la implicancia de factores genéticos en la etiopatogenia del Pastor alemán, deberá continuar investigándose.

4. El tratamiento de las fístulas perianales.

Para el tratamiento de las fístulas perianales, existen básicamente dos abordajes principales, estos son el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico (escisión quirúrgica) (Ettinger y Feldman, 2007).

4. a. Tratamiento Quirúrgico.

Según Ettinger y Feldman (2007), la incontinencia fecal, la estenosis rectal y la recidiva, son complicaciones frecuentes del abordaje quirúrgico. Por lo que debe recurrirse a la cirugía como último recurso e intentar como primera línea de abordaje un tratamiento médico. En algunos casos muy difíciles o recidivantes se utiliza una combinación de ambos, primero tratamiento médico para reducir la gravedad de la fístula y luego tratamiento quirúrgico (Ettinger y Feldman, 2007).

Entre los procedimientos quirúrgicos para resolver las fístulas perianales, se encuentran la extirpación quirúrgica, la cauterización química, la criocirugía, la amputación de la cola, la electrocirugía y la cirugía láser, todos ellos han sido asociados a recidivas y a complicaciones postoperatorias significativas, como estenosis e incontinencia fecal (Harkin y col, 1996).

Manejo Quirúrgico de la Fístula Perineal (Welsh, 2001)		
Procedimiento Quirúrgico	Tasa de éxito global(%)	Ventajas
Escisión Quirúrgica	51-83	La escisión selectiva facilita la anoplastia parcial o completa.
Electrocirugía	60	Hemorragia mínima. Reducción del tiempo quirúrgico.
Criocirugía	48-97	Analgesia postoperatoria. Mínima Hemorragia
Cirugía Laser	95	Reducción de la necrosis térmica. Reducción de dolor y tumefacción.
Amputación de la cola	76	Mejora el microambiente perineal. Ningún daño iatrogénico a la estructura neuromuscular de alrededor del ano.
Ablación Química	96	

Tabla 2. Tasa de éxito en los diferentes procedimientos quirúrgicos. (Traducción libre del autor, en base a cuadro original en inglés).

Fuente: Nandi, S.K. (2005). Perianal Fístula in Dog-its aetiopathogenesis, diagnosis with special reference to current treatment strategies. *Intas Polivet* 6: 82–86.

Ellison et al (1995) reportó en un 95% de los casos la resolución de las fistulas perianales con el uso de la cirugía láser como tratamiento para esta patología. El período de la resolución fue de 10 a 42 meses con una media de 22,9 meses. El número total de procedimientos con láser varió de uno a tres con una media de 1,2 procedimientos. Después de la operación, el tono anal se redujo en aproximadamente el 60% de los casos, pero la evidencia clínica de la incontinencia fecal sólo ocurrió en el 20% de los casos.

Según este estudio la cirugía láser sería un método exitoso que otros métodos de tratamiento previamente utilizados para resolver las fístulas perianales.

Según Machicote (2004) en casos graves donde se afectan áreas de 360°, es necesaria la aplicación de una cirugía radical y debe tenerse especial cuidado en respetar el esfínter y la función anal. En este tipo de cirugías pueden presentarse problemas de estenosis por fibrosis cicatrizal y una disquécia consecuente.



Imagen 9. Cirugía radical para caso de fístula perianal de 360°.

Fuente: Machicote, G. (2004). Uso de la Ciclosporina en el tratamiento de las fístulas perianales caninas a propósito de cuatro casos clínicos. Rev. AVEPA 24: 167–173.

4. b. Tratamiento Médico.

La terapia médica está orientada a tratar la base del problema, que es la implicancia de un problema inmunológico en su desarrollo, es por eso que el uso de drogas inmunosupresoras son necesarias, asociado a la limpieza de la zona con antisépticos y un tratamiento sistémico con antibióticos de amplio espectro, antiinflamatorios y analgésicos (Ettinger y Feldman, 2007). La higiene local y una antibioticoterapia tanto local como sistémica, no han sido exitosos para resolver el problema y solo pueden dar lugar a una remisión temporaria de los signos clínicos.

La limpieza y los antibióticos ayudan en el tratamiento y reducen la inflamación, pero no logran que las fístulas remitan, por lo tanto es necesario la administración de drogas inmunosupresoras y antibióticos para un tratamiento eficaz (Fossum, 2009).

Killingsworth et al. (1988) encontró once tipos de microorganismos bacterianos en fístulas perianales profundas, siendo las más comunes *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, estreptococos alfa hemolíticos y *Proteus mirabilis*.

Por lo tanto es importante la elección del antibiótico a utilizar, y para ello lo correcto es realizar previamente un cultivo y antibiograma que permita la selección del mismo. Se

recomiendan la Amoxicilina con ácido clavulánico o el Metronidazol y en el caso de utilizar un antibiótico en forma tópica el indicado es la Mupirocina (Fossum, 2009). También se recomienda el uso de una cefalosporina de primera generación como terapia antibiótica (Ettinger y Feldman, 2007). Según Fossum (2009) el tratamiento médico es necesario durante varios meses y en ocasiones puede necesitarse de por vida.

4.c. Drogas Inmunosupresoras para el tratamiento de las fístulas perianales.

Para la disminución y en algunos casos resolución de las fístulas, se recomienda la administración sistémica de drogas inmunosupresoras, como por ejemplo la Ciclosporina (Slatter, 2006).

4.c.1. La Ciclosporina.

Mathews et al. (1997) realizaron un estudio y comprobaron la eficacia de la Ciclosporina en el tratamiento de las fístulas perianales. Debido a la respuesta favorable obtenida y siendo la Ciclosporina una droga de efecto inmunosupresor, también confirmaría la implicancia de un proceso inmunomediado en el origen de las fístulas perianales. El estudio se realizó en Pastores Alemanes y un Border Collie. La terapia fue de 8 semanas en 5 pacientes, 12 semanas en dos pacientes, 16 semanas en 2 pacientes y 20 semanas en un paciente. Tres de los 5 pacientes tratados con 8 semanas de tratamiento, requirieron por recidiva una segunda terapia con 8 semanas más de tratamiento en 2 pacientes y cuatro más en un paciente. La dosificación inicial fue de 10 mg/kg vía oral cada 12 horas, pero fue reducida posteriormente a 5 a 7.5 mg/kg, esto debido a las excesivas concentraciones plasmáticas. Las dosis fueron ajustadas a una evaluación de 400 a 600 ng/mL.

La resolución de las fístulas se observó en todos los casos, y con un período de remisión de hasta 18 meses (mínimo 6).

Con los resultados obtenidos en el tratamiento, Mathews et al. (1997) concluyeron que la Ciclosporina es un tratamiento de elección para tratar las fístulas perianales. Siendo la terapia quirúrgica una alternativa en aquellos casos en los que la terapia con Ciclosporina no logró resolver completamente las fístulas.

Mathews y Sukhiani (1997) realizaron otro estudio, de seguimiento, para evaluar la eficacia de la Ciclosporina en el tratamiento de las fístulas perianales en perros. El estudio fue realizado sobre 20 Pastores alemanes que presentaban fístulas perianales. Los 10 perros fueron tratados con Ciclosporina y los otros 10 perros se les administro un placebo. A las cuatro semanas se evaluaron los pacientes. Todos los perros tratados con Ciclosporina mejoraron notoriamente, pero ninguno del grupo control mejoró. A partir de entonces, los perros del grupo al que se le administró la Ciclosporina, fueron tratados durante 12 semanas y los perros del grupo de control fueron también tratados con Ciclosporina durante 16 semanas.

Los resultados obtenidos después de 16 semanas de tratamiento con Ciclosporina, fueron la curación de las fístulas perianales en 17 (85%) de los perros. Sin embargo, las fístulas se repitieron en 7 de 17 perros, por lo que fue necesario un tratamiento adicional con Ciclosporina o la escisión quirúrgica de las fístulas y saculectomía anal.

Este estudio demostró también la eficacia de la Ciclosporina en el tratamiento de las fístulas, e incluso, en aquellos casos en los que debió realizarse una terapia quirúrgica la Ciclosporina demostró ser eficaz administrada pre-quirúrgicamente y reducir la extensión del proceso.

Otros estudios sobre la efectividad de la Ciclosporina en el tratamiento de las fístulas perianales, fueron realizados por House y col. (2006) evaluando la efectividad de dos dosis diferentes de Ciclosporina. Se evaluó la efectividad de la misma a una dosis de 2 mg/kg cada 24 horas y otra de 5 mg/kg cada 24 horas. Para ello fueron tratados 20 perros con fístula perianal divididos en 2 grupos. Uno de ellos recibió la dosis de 2 mg/kg y el otro grupo una dosis de 5mg/kg, ambos cada 24 horas durante 8 semanas. En ambos grupos se observaron reducción significativa de las lesiones luego de 8 semanas de tratamiento. La dosis de 5mg/kg aceleró significativamente la resolución de las lesiones en comparación con la dosis de 2 mg/kg. En el grupo tratado con dosis de 2mg/kg, se observó que el 20% de los perros tenía una resolución completa de los signos clínicos y el 10% de resolución de las lesiones, pero el grupo tratado con una dosis de 5 mg/kg, demostró que el 40% de los perros tuvieron una resolución completa de los signos clínicos y el 60% una resolución de las lesiones.

Este estudio concluyó que una dosis de 5 mg / kg cada 24 horas fue más eficaz para reducir el área de superficie y la gravedad de las lesiones de la fístula perianal que la dosis de 2 mg/kg cada 24 horas. A su vez demostró ser menos eficaz en la resolución de las lesiones por fístula perianal que los estudios anteriores utilizando las dosis mayores o iguales a 5 mg/kg cada 12 horas.

Opciones de tratamiento para Fístula Perianal.

Tratamiento	Indicaciones	Protocolo del tratamiento	Monitoreo	Duración del Tratamiento	Resultado	Recurrencia
Cyclosporin (Mathews and others 1997)	Todos los casos	Dosis inicial de 7.5 a 10 mg/kg. Oral dos veces al día. Ajuste de dosis para mantener las concentraciones mínimas de entre 400 y 600 ng/ml.	Monitoreo periódico de niveles en sangre	8-12	10/10	3/10
Cyclosporin (Mathews and Sukhiani 1997)	Todos los casos	Dosis inicial promedio de 5.5 mg/kg. Oral dos veces al día. (Rango 4.8 a 6.8 mg/kg) Ajuste de dosis para mantener las concentraciones mínimas de entre 400 y 600 ng/ml. (Rango de dosis promedio 5.9mg/kg, rango 2.7 to 8.0 mg/kg dos veces al día)	Monitoreo periódico de niveles en sangre	16 semanas	17/20 Curados	7/17
Cyclosporin (Griffiths and others, 1999)	Todos los casos	Dosis inicial de 7.5 mg/kg. Oral dos veces al día. Ajuste de dosis para mantener las concentraciones mínimas de entre 400 y 600 ng/ml. (Rango aproximado 5 a 9 mg/kg dos veces al día)	Monitoreo periódico de niveles en sangre	10-20	5/6 Curados	1/5
Terapia dietetica y Prednisolona (Harkin and others, 1996)	Todos los casos Mayor éxito reportado en casos leves	Mayor éxito reportado en casos leves. Prednisolona a dosis 2 mg/kg oral dos veces al día durante 2 semanas, luego 1mg/kg oral diariamente por 4 semanas y luego 1mg/kg oral cada 48 horas.	Inspección periódica de las lesiones durante el período de tratamiento. Monitoreo del desarrollo de hiperadreno corticismo iatrogénico.		33% Curados 33% Mejoraron. 33% Sin cambios.	7/17

Tabla 3. Resultados de éxito obtenidos con la terapia en base a Ciclosporina. (Traducción libre del autor, en base a cuadro original en inglés).

Fuente: Nandi, S.K. (2005). Perianal Fístula in Dog-its aetiopathogenesis, diagnosis with special reference to current treatment strategies. Intas Polivet 6: 82–86.

Como puede observarse en el tabla, los tres ensayos realizados por Mathews et al., Mathews y Sukhiani y Griffiths, presentaron un porcentaje de curación del 100% (con una recidiva del 30%), 85% (con una recidiva del 41%) y 83.33% (con una recidiva del 20%) respectivamente.

4.c.2. La Ciclosporina asociada con Ketoconazol.

Como demostraron los estudios citados anteriormente, la Ciclosporina es eficaz en el tratamiento de las fístulas perianales. El tratamiento con Ciclosporina requiere de varias semanas de administración con un rango de 8 -20 semanas (3-5 meses).

Una desventaja que presenta el tratamiento con Ciclosporina y que en algunos casos podría ser una limitante en su administración, es su elevado costo. La asociación de Ciclosporina y Ketoconazol, es beneficiosa, dado que se consigue una efectividad en la terapia de la fístula perianal similar a la que se obtiene utilizando únicamente Ciclosporina, pero con la ventaja que disminuye significativamente la dosis de

Ciclosporina necesaria, disminuyendo así también el costo del tratamiento. (Mouatt, 2002). El Ketoconazol es un inhibidor del metabolismo hepático de la Ciclosporina por fijación competitiva al citocromo P450, por lo que puede utilizarse junto a la ciclosporina para disminuir la dosis de ésta (Nuttall, 2010). Patricelli et al. (2002), estudiaron la eficacia de asociar la Ciclosporina y el Ketoconazol para el tratamiento de las fístulas perineales en 12 perros afectados; se les administró Ciclosporina y Ketoconazol por vía oral con el objetivo de lograr concentraciones sanguíneas de Ciclosporina mínimas de 400 a 600 ng/ml). Como resultado del estudio, todos los perros presentaron resolución de los signos clínicos. Ocho perros remitieron los signos, sin embargo, 5 de los 8 tuvieron recurrencia de la fístula. El costo del tratamiento fue menor que el de un tratamiento que utilice Ciclosporina como agente único.

Mouatt (2002) también estudió la interacción de la Ciclosporina y el Ketoconazol para el tratamiento de fístulas perianales en el perro. Reportando una resolución completa en un 93% de un total de 14 pacientes.

Los estudios concluyen que la administración de Ciclosporina con Ketoconazol es un tratamiento eficaz y económico para las fístulas perianales en los perros. La administración de Ketoconazol permitió reducir drásticamente la dosis de Ciclosporina (más del 90% en 12 de los 14 pacientes estudiados) en comparación con el uso solamente de Ciclosporina. Además la reducción de la dosis necesaria de Ciclosporina reduce también los costos del tratamiento. El estudio demostró que el Ketoconazol y la Ciclosporina son eficaces para el tratamiento de las fístulas perianales y demostró que la eficacia de la asociación es similar al de la utilización de la Ciclosporina como única droga.

Según O'Neill (2004) se produce un ahorro de un 70% del costo del tratamiento comparado con la terapia de ciclosporina sola.

Machicote (2004) estudio y comprobó la eficacia de la Ciclosporina con Ketoconazol, como terapia para las fístulas perianales, en cuatro Pastores alemanes afectados (tres machos y una hembra). Los signos clínicos correspondían a las fístulas perianales, pero ninguno presentaba signos para sospechar la existencia de colitis.

El protocolo aplicado fue la administración de Ciclosporina oral a dosis 2.5 mg/kg cada 12 horas asociado a Ketoconazol a 10 mg/kg oral una vez al día.



Imagen 10



Imagen 11

Evolución de un caso clínico luego de 12 semanas de tratamiento con Ciclosporina y Ketoconazol. Revista AVEPA, 24(3): 167-173, 2004.

Fuente: Machicote, G. (2004). Uso de la Ciclosporina en el tratamiento de las fístulas perianales caninas a propósito de cuatro casos clínicos. Rev. AVEPA 24: 167-173.

4.c.3. La Azatioprina.

Esta droga inmunosupresora también se ha evaluado para el tratamiento de las fístulas perianales y se utiliza asociada al Metronidazol.

El Metronidazol, es un antibacteriano, antiprotozoario, antihelmíntico que reduce la colonización de bacterias fecales; y posee además efectos inmunomoduladores, (Fossum, 2009).

Tisdall et al. (1999) estudiaron la eficacia de la asociación de ambas drogas en el tratamiento de las fístulas perianales en el Pastor alemán previo a cirugía.

El estudio se realizó a 5 perros Pastores alemanes con fístula perianal y se les administró Azatioprina y Metronidazol a una dosis de 50mg y 400 mg por perro respectivamente, cada 24 horas, vía oral.

En un lapso de 2 semanas de tratamiento observaron una disminución en los signos de irritación en todos los perros tratados. Se observó también una reducción en superficie de las lesiones ulceradas y algunas fístulas con curación completa. La evolución observada durante el tratamiento presenta una meseta a las 4-6 semanas.

El estudio concluyó que la Azatioprina asociada al Metronidazol reduce eficazmente la irritación perianal, y la gravedad y extensión de las lesiones antes de la cirugía.

A las 4-6 semanas de tratamiento, si no se observan más mejoría está indicada la cirugía. El tratamiento se continúa una vez realizada la misma durante 3-6 semanas (Fossum, 2009).

- **Efectos Secundarios de las diferentes drogas utilizadas en el tratamiento de las Fístulas Perianales.**

Es importante destacar, que las drogas utilizadas en estos tratamientos, pueden provocar efectos secundarios que pueden presentarse durante la terapia.

Las dosis altas de Prednisona, pueden provocar piodermia profunda, hiperadrenocorticismos, celulitis granulomatosa. También puede observarse poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de masa muscular, pancreatitis y tromboembolismo pulmonar.

La Azatioprina puede producir trombocitopenia y mielosupresión, otros efectos incluyen molestia gastrointestinal, pancreatitis y hepatotoxicosis.

La Ciclosporina se asocia con efectos secundarios tales como: vómito, anorexia, letargia, infección, hiperplasia gingival e hipertrichosis. Artritis séptica de la articulación escapulo-humeral y piometra secundarias a Ciclosporina también se han reportado (Lombardi,2008).



Imagen 12. Hiperplasia gingival posterior a la terapia con Ciclosporina.

Fuente: http://www.avveterinarios.com/casos_clinicos/caso_06.htm#hoja_04

4.c.4. El Tacrolimus

El Tacrolimus es un fármaco inmunosupresor potente, que puede ser utilizado en forma tópica, en el tratamiento de las fístulas perianales (Machicote, 2004).

Misseghers et al. (2000), demostraron la eficacia del Tacrolimus aplicado tópicamente para el tratamiento de perros con fístula perianal. En dicho estudio se observó una curación completa en el 50 % de los casos y una mejoría notoria en el 90% de los casos.

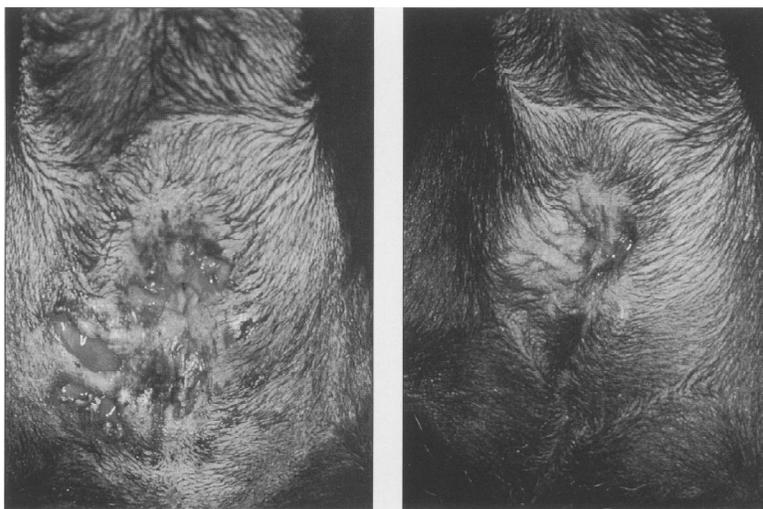


Imagen 13. Evolución de un caso clínico, luego de 12 semanas de tratamiento tópico con Tacrolimus.

Fuente: Misseghers, B.S., Binnington, A.G., Mathews, K.A. (2000). Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical Tacrolimus in 10 dogs. *Canadian Veterinary Journal* 41: 623–627.

Este estudio concluyó que el Tacrolimus puede ser considerado como una alternativa a la inmunosupresión sistémica de la Ciclosporina, en casos leves a moderados de fístula perianal, pero no puede ser considerado con la misma efectividad de la Ciclosporina sistémica.

Stanley y Hauptman (2009) estudiaron el resultado de un tratamiento para pacientes con fístula perianal en base a Tacrolimus tópico asociado a Prednisolona oral y una dieta de antígeno nuevo. La evaluación de los animales se realizó durante dos años.

Se realizó sobre 19 animales afectados con fístulas perianales, un protocolo de tratamiento basado en la aplicación de Tacrolimus tópico al 0.1% y la administración oral de Prednisolona (reducción de la dosis) y dieta de proteína nueva durante 16 semanas. También se administró Metronidazol durante las primeras 2 semanas.

Los perros fueron evaluados cada mes durante los primeros 4 meses y luego cada 6 a 12 semanas durante 2 años.

Como resultado, las fístulas perianales resolvieron completamente en 15 de los 19 perros durante las 16 semanas. En los 4 perros restantes, las lesiones mejoraron notablemente, pero no lograron resolver por completo. Tres de ellos tenían afectación saco anal, y el propietario de 1 perro había cumplido mal con las instrucciones de tratamiento.

En la evaluación durante 2 años después del tratamiento, todos los perros se mantuvieron con la pomada de Tacrolimus aplicado intermitentemente, 4 perros también recibieron Prednisona en días alternos, y 11 perros permanecieron en la dieta de la nueva proteína. A la conclusión del estudio, 13 de los 15 perros que sobrevivieron a ese punto estaban libres de enfermedad perianal.

La conclusión de este estudio, fue que el tratamiento fue eficaz para la resolución de las fístulas y que el mantenimiento luego del tratamiento con una terapia de día alterno, hace que sea poco probable que se desarrollen lesiones.

A su vez se recomienda que en casos de afectación de saco anal, la saculectomía pudiera mejorar el resultado.

El mecanismo de acción del Tacrolimus es similar al de la Ciclosporina, produce un bloqueo de la síntesis de interleukinas por parte de los linfocitos T (Machicote, 2004).

La vía de administración es tópica en el área afectada. Se puede utilizar aplicándolo una vez al día en el área afectada previo limpieza (Machicote, 2004). Es una buena opción para la continuación de la terapia de las fístulas una vez que ya se han controlado con Ciclosporina, ya que reduce los costos de la terapia (Machicote, 2004). Como terapia de mantenimiento a una concentración del 0.1% puede ser aplicada cada 24-72 horas 2 veces al día (Fossum, 2009). En casos de irritación cutánea puede utilizarse a una dosis de 0.03% (Machicote, 2004).

Como reflexión final, en cuanto a lo que refiere al tratamiento médico más efectivo de las fístulas perianales, en entrevista de la autora realizada al Dr. Kenneth R. Harkin², manifestó que es un defensor de la terapia a muy largo plazo y recomienda para los perros con fístula perianal moderada a severa un protocolo de Ciclosporina durante un mínimo de 16 semanas a una dosis de 5mg/kg dos veces al día y a continuación la administración de Protopic (Tacrolimus) tópico como de Ciclosporina a dosis baja a largo plazo (tiempo de vida). El Dr. Harkin no defiende el uso de Ketoconazol a dosis inferiores de Ciclosporina. Según él, esto se traduce después en niveles pico de la píldora más bajos y un peor resultado.

4.d. Terapia dietética.

Administración de una dieta de antígenos nuevos o proteína nueva.

El manejo nutricional del paciente con fistula perianal es un pilar importante que se asocia al terapia medica; incluyendo el uso de dietas formuladas con proteínas nuevas y por lo tanto aportando antígenos frente a los cuales no estuvo expuesto (Ettinger y Feldman 2007).

² El Dr. Kenneth R.. Harkin *DVM, (SAIM) DACVIM*, Texto original en ingles: " [...] I am an advocate of very long-term therapy. For dogs with moderate to severe disease I recommend CsA for a minimum of 16 weeks at 5 mg/kg BID then either transition them over to Protopic (Tacrolimus) as a topical or lower dose CsA for long-term (life time) administration. . I also do not advocate the use of Ketoconazole to lower CsA dosing. This results in lower post-pill peak levels and a worse outcome."

La terapia dietética consiste en administrar una fuente de proteínas diferente, como por ejemplo cordero o pescado con arroz o patata respectivamente (Fossum, 2009).

Harkin y col. (1996), realizaron un ensayo en 27 Pastores alemanes afectados con fístula perianal y evidencia histológica de colitis, este se basó en la administración de Prednisolona en dosis alta y terapia dietética (proteína alternativa), los resultados obtenidos fueron positivos en los perros afectados con fístulas perianales, logrando una remisión completa en el 33.3% de los animales tratados y una mejoría en otros 9 (33.3%). El otro 33.3% restante se mantuvo sin cambios.

Hoy está en discusión si es verdaderamente efectivo o necesario la administración de una dieta de antígeno nuevo como parte del tratamiento. Consultado el Dr. Kenneth R. Harkin³ al respecto manifestó que no utiliza antígenos nuevos en la dieta, ya que no considera importante si estos perros tienen enfermedad inflamatoria intestinal subyacente, él cree que muchos de ellos no la tienen, debido a que la mayoría no tienen signos clínicos asociados con enfermedad inflamatoria intestinal/colitis, solo tienen los signos de la fístula perianal.

³ Dr. Kenneth R. Harkin *DVM, (SABM) DACVIM*, Texto original en inglés: " [...] When I originally published that work I believed that addressing underlying IBD was important, with the thought that the leaky gut could result in absorption of antigens that deposited in the skin and resulted in PAF. To that end, I would frequently also put these dogs on a novel antigen diet. I don't use novel antigen diets, nor do I really care anymore if these dogs have underlying IBD. I think most of them do not. In the end it doesn't seem to matter and most of them don't have clinical signs associated with IBD/colitis, just with their PAF."

CONCLUSIONES FINALES

Las fístulas perianales, son una patología principalmente del Pastor Alemán, aunque puede encontrarse en menor medida en otras razas. En la zona perianal pueden observarse uno o múltiples trayectos fistulosos, úlceras, descarga mucopurulenta y mal olor. Su presentación puede variar, pudiendo ser de leve a severa. De acuerdo a la gravedad, el paciente manifestará desde molestias como ser lamido repetido de cola a dolor severo y dificultad para defecar. El diagnóstico es posible con una buena exploración de la zona perianal y rectal. Puede utilizarse la PAAF y citología, así como la biopsia y el estudio histopatológico para diferenciar la fístula perianal de un proceso tumoral, como el adenoma perineal o el adenocarcinoma de saco anal.

Las fístulas perianales constituyen una patología multifactorial, en la que están implicados factores anatómicos, ambientales, infecciosos, inmunitarios y probablemente también genéticos. Los estudios realizados al respecto, en base a detección de ARNm de interleucinas y análisis histológicos de tejido afectado, además de la exitosa respuesta al tratamiento con drogas inmunosupresoras como la Ciclosporina, son concluyentes en cuanto a que es evidente que la fístula perianal está asociada a una respuesta inmunomediada por Linfocitos T.

El Pastor alemán representa un alto porcentaje (84%) de los casos reportados de fístula perianal y además es una raza caracterizada por la presentación de cuadros inflamatorios de intestino (enfermedad inflamatoria intestinal/colitis). Los estudios realizados en la raza han demostrado que hay una tendencia a la carencia de IgA en las mucosas, lo que provocaría una menor respuesta ante las bacterias y predispondría a infección con respuesta inmune de células T. Por otra parte, los estudios a nivel del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) asociaron un mayor riesgo de la enfermedad, cuando el alelo DLA-DRB1*00101 se encuentra presente, y un inicio más temprano de la enfermedad cuando dicho alelo se encuentra en homocigosis. Pero dado que es un alelo frecuente en la población canina, no explicaría porque el Pastor alemán tiene una incidencia tan alta de la enfermedad.

La enfermedad de Crohn en los seres humanos presenta un cuadro similar a lo que ocurre con las fístulas perianales en el Pastor alemán. En la enfermedad de Crohn, las mutaciones a nivel del gen *Nod2/CARD15* que codifica una proteína citosólica (*Nod2*) del RRP, se asociaron con un mal funcionamiento de dicha proteína, provocando una invasión bacteriana y la consecuente inflamación del intestino. Basados en la hipótesis, se estudiaron los genes que codifican las proteínas del RRP en los Pastores alemanes, pero no se pudieron encontrar hasta ahora asociaciones significativas que permitan concluir que variaciones alélicas a nivel de los genes están asociadas a la aparición de la enfermedad, como si ocurre en la enfermedad de Crohn.

En resumen, no se cuenta actualmente con estudios concluyentes que indiquen una asociación entre la fístula perianal y la enfermedad inflamatoria de intestino como ocurre en la enfermedad de Crohn, pero si se puede afirmar que la fístula perianal es una enfermedad de origen inmunomediado, fuertemente asociada a un proceso de células T y relacionada también a una deficiencia de inmunidad local mediada por IgA. Si los genes del RRP participan en el proceso a través de una mala respuesta de los receptores *Toll* y *Nod2* es algo que todavía debe estudiarse en profundidad, debido a que los resultados actuales no han encontrado asociación entre un defecto en los genes de RRP y desarrollo las fístulas perianales.

En cuanto a la terapia de las fistulas perianales presenta dos abordajes básicos, el médico y el quirúrgico. A veces puede ser necesaria una combinación de ambos. El tratamiento médico es en base a drogas inmunosupresoras, siendo de elección la Ciclosporina y asociado a buena higiene y terapia antibiótica. Para el tratamiento quirúrgico existen múltiples técnicas, todas han sido relacionadas con complicaciones postoperatorias, por lo que debe recurrirse a ellas como último recurso. Es importante considerar siempre y explicar al propietario, que los tratamientos para fístula perianal son prolongados y que siempre existe la posibilidad de recidiva, tanto con tratamiento médico como quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson, N.V., (1992) *Veterinary Gastroenterology*. 2a. ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1000p.
2. Barnes, A., O'Neill, T., Kennedy, L.J., Short, A.D., Catchpole, B., House, A., Binns, M., Fretwell, N., Day, M.J., Ollier, W.E.R. (2009). Association of canine anal furunculosis with TNFA is secondary to linkage disequilibrium with DLA-DRB1*. *Tissue Antigens* 73: 218–224.
3. Birchard, S.J., Sherding, R.G. (2002). *Manual Clínico de Procedimientos en Pequeñas Especies*. 2a ed. Madrid, Mc Graw-Hill Interamericana, V. 1, 1901p.
4. Budsberg, S.C., Spurgeon, T.L., Liggitt, H.D. (1985). Anatomic predisposition to perianal fistulae formation in the German Shepherd Dog. *American Journal Veterinary Research* 46: 1468–1472.
5. Day, M.J., Weaver, B.M. (1992). Pathology of surgically resected tissue from 305 cases of anal furunculosis in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 33: 583-589.
6. Day, M.J. (1993). Immunopathology of anal furunculosis in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 34: 381-389.
7. Dyce, K.M., Sack W.O., Wensing C.G., (2012) *Anatomía Veterinaria*. 4a. ed. México, Manual Moderno, 833p.
8. Ellison, G.W. (1995). Treatment of perianal fistulas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206: 1680–1682.
9. Ellison, G.W., Bellah, J.R., Stubbs, W.P., Van Gilder, J. (1995). Treatment of perianal fistulas with ND:YAG laser-results in twenty cases. *Veterinary Surgery* 24: 140–147.
10. Ettinger. S; Feldman. E; (2007). *Tratado de Medicina interna veterinaria*. 6ª ed. Madrid, Elsevier, V.2, 2116p.
11. Ettinger. S; Feldman. E; (2009). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7a ed. St. Louis Missouri, Elsevier, V.2, 2208p.
12. Fossum. T. W; (2009). *Cirugía en Pequeños Animales*. 3ª ed. Madrid, Elsevier, 1632p.
13. Foster, A., Foil, C. (2008). *Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos*. 2a ed. Barcelona, J.M.Sastre Vida (Servicio Universidad), 425p.
14. German, A.J., Hall, E.J., Day, M.J. (2000). Relative deficiency in IgA production by duodenal explants from German Shepherd Dogs with small-intestinal disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 76: 25-43.

15. Gomez-Lucía, E., Blanco, M. del mar., Doménech, A. (2007). Manual de Inmunología Veterinaria. Madrid, Petrinco hall, 728 p.
16. Griffiths, L.G., Boland, W.W. (1999). Cyclosporine as the sole treatment for anal furunculosis: preliminary results. *Journal of Small Animal Practice* 40: 569-572.
17. Hall, E.J., Simpson, J.W., Williams, D.A. (2009) Manual de Gastroenterología en Pequeños Animales. 2ª ed. Barcelona, Ed. S, 476 p.
18. Harkin, K.R., Walshaw, R., Mullaney, T.P. (1996). Association of Perianal Fistula and Colitis in the German Shepherd Dog: Response to High-Dose Prednisone and Dietary Therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 32: 515–520.
19. House, A., Binns, M., Gregory, S.P., Catchpole, B. (2009). Analysis of NOD1, NOD2, TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 and TLR9 genes in anal furunculosis of German shepherd dogs. *Tissue Antigens* 73: 250–254.
20. House, A., Gregory, S.P., Catchpole, B. (2008). Pattern-recognition receptor mRNA expression and function in canine monocyte/macrophages and relevance to canine anal furunculosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 124: 230–240.
21. House, A.K., Gregory, S.P., Catchpole, B. (2003). Expression of cytokine mRNA in canine anal furunculosis lesions. *The Veterinary Record* 153: 354–358.
22. House, A.K., Guitian, J., Gregory, S.P., Hardie, R.J. (2006). Evaluation of the Effect of Two Dose Rates of Cyclosporine on the Severity of Perianal Fistulae Lesions and Associated Clinical Signs in Dogs. *The American College of Veterinary Surgeons* 35: 543–549.
23. Inohara, N., Ogura, Y., Nuñez, G. (2002). Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens. *Current Opinion Microbiology* 5: 76-80.
24. Jameson, P.M., Simpson, J.W., Kirby, B.M., Else, R.W. (2002). Association between anal furunculosis and colitis in the dog: preliminary observations. *Journal of Small Animal Practice* 43: 109–114.
25. Kennedy, L.J., O'Neill, T., House, A., Barnes, A., Kyöstillä, K., Innes, J., Fretwell, N., Day, M.J., Catchpole, B., Lohi, H., Ollier, W.E.R. (2007). Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 71: 51–56.
26. Killingsworth, C.R., Walshaw, R., Dunstan, R.W., Rosser, Jr, E.J. (1988). Bacterial population and histologic changes in dogs with perianal fistula. *American Journal Veterinary Research* 49: 1736–1741.
27. Kumar Anil, C.S., Vijayasarithi, S.K., Gowda Sreenivas, R.N., Vasanth, M.S. (1997). Perianal Fistula/Sinus in Dogs. *Indian Journal Animal Health* 37: 123–125.

28. Lombardi, R.L., Marino, D.J. (2008). Long-Term Evaluation of Canine Perianal Fistula Disease Treated With Exclusive Fish and Potato Diet and Surgical Excision. *Journal of the American Animal Hospital Association* 44: 302–307.
29. Machicote, G. (2004). Uso de la Ciclosporina en el tratamiento de las fístulas perianales caninas a propósito de cuatro casos clínicos. *Rev. AVEPA* 24: 167–173.
30. Mathews, K.A., Ayres, S.A., Tano, C.A., Riley, S.M., Sukhiani, H.R., Adams, C. (1997). Cyclosporin treatment of perianal fistulas in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 38: 39–41.
31. Mathews, K.A., Sukhiani, H.R. (1997). Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211: 1249–1253.
32. Misseghers, B.S., Binnington, A.G., Mathews, K.A. (2000). Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical Tacrolimus in 10 dogs. *Canadian Veterinary Journal* 41: 623–627.
33. Mouatt, J.G. (2002). Cyclosporin and Ketoconazole interaction for treatment of perianal fistulas in the dog. *Australian Veterinary Journal* 80: 207–211.
34. Nandi, S.K. (2005). Perianal Fístula in Dog-its aetiopathogenesis, diagnosis with special reference to current treatment strategies. *Intas Polivet* 6: 82–86.
35. Nuttal, T., Harvey, R.G., McKeever, P.K., (2010) *Enfermedades Cutáneas del Perro y del Gato*. Zaragoza, Servet, 336 p.
36. O'Neill, T., Edwards, G.A., Holloway, S. (2004). Efficacy of combined cyclosporine A and Ketoconazole treatment of anal furunculosis. *Journal of Small Animal Practice* 45: 238–243.
37. Patricelli, A.J., Hardie, R.J., McAnulty, J.F. (2002). Cyclosporine and Ketoconazole for the treatment of perianal fistulas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220: 1009–1016.
38. Patterson, A.P., Cambell, K.L. (2005). Managing Anal Furunculosis in Dogs. *Compend Contin Edu Pract Vet* 27: 339-355. Disponible en <http://www.CompendiumVet.com>.
39. Slatter, D. (2006) *Tratado de Cirugía en Pequeños Animales*. 3ª ed. Buenos Aires, Intermedica, Vol 1, 895 p.
40. Stanley, B.J., Hauptman, J.G. (2009). Long-term prospective evaluation of topically applied 0.1% Tacrolimus ointment for treatment of perianal sinuses in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235: 397–404.
41. Tisdall, P.L.C., Hunt, G.B., Beck, J.A., Malik, R. (1999). Management of perianal fistulae in five dogs using azathioprine and metronidazole prior to surgery. *Australian Veterinary Journal* 77: 374–378.

42. Tivers, M.S., Catchpole, B., Gregory, S.P., House, A. (2008). Interleukin-2 and interferon-gamma mRNA expression in canine anal furunculosis lesions and the effect of ciclosporin therapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 125: 31–36.
43. Tizard, I.R. (2002). *Inmunología Veterinaria*. 6a ed. México, Mc Graw-Hill Interamericana, 517 p.
44. Van, E.R., Palminteri, A. (1987). Tail amputation for Treatment of Perianal Fistulas in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 23: 95-100.
45. Walshaw, R. (1998). Perianal fistula is a medical (not a surgical) problem. *North American Veterinary Conference. Proceedings of the North American Veterinary Conference*. 12: 322-323.