

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA



**CAMBIOS EN TRANSAMINASAS HEPÁTICAS INDUCIDAS
POR KETOCONAZOL EN TRATAMIENTO DE
DERMATOFITOSIS EN *Canis familiaris*, DISTRITO DE
TRUJILLO**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

SUSANA ISABEL MÁRQUEZ FERNÁNDEZ

TRUJILLO, PERÚ

2016

La presente tesis ha sido revisada y aprobada por el siguiente Jurado:

.....
M.V. Mg. César Leopoldo Lombardi Pérez
PRESIDENTE

.....
M.V. M.Sc. Patricia Guerrero Díaz
SECRETARIA

.....
M.V. M.Sc. Raquel Patricia Ramírez Reyes
VOCAL

.....
M.V. Mg. José Luis Villena Suárez
ASESOR

DEDICATORIA

A Dios Padre celestial por bendecir a mi familia con salud y por darme las fuerzas para continuar con mis metas y sueños.

A mis padres, por brindarme su apoyo incondicional en cada una de mis decisiones o dificultades, y por hacer de mí una persona capaz de cumplir sus metas.

A Luz y Alicia por ser siempre, a pesar de la distancia, mi ejemplo a seguir; a Lourdes por ser mi compañera y confidente de por vida.

A mis amigos quienes fueron apoyo emocional durante el desarrollo de la tesis.

AGRADECIMIENTO

A la facultad de Ciencias Agrarias, a la escuela profesional de Medicina Veterinaria y Zootecnia, a todos mis maestros quienes no solo impartieron enseñanzas teórico – prácticas, sino también el amor a la carrera.

A mi jurado, los doctores César L. Lombardi Pérez, Patricia Guerrero Díaz y Raquel Ramírez Reyes por su tiempo prestado, por la comprensión y por la ayuda en toda mi carrera y más aún en la realización de mi tesis.

A mi asesor José Luis Villena por la ayuda brindada desde el primer día del proyecto, por su comprensión y guía para lograr la culminación de la tesis.

Por último agradecer a todos aquellos que me brindaron su amistad, aliento y apoyo en estos años de carrera universitaria.

ÍNDICE GENERAL

	Página
CARÁTULA.....	i
APROBACIÓN POR EL JURADO DE TESIS.....	ii
DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
ÍNDICE GENERAL.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT.....	xi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
1.Dermatofitosis.....	3
1.1 Concepto.....	3
1.2 Etiología.....	3
1.3 Patogenia.....	4
1.4 Aspectos Zoonóticos.....	5
1.5 Sintomatología.....	5
1.6 Técnicas Diagnósticas.....	6
1.6.1 Exploración ultravioleta (lámpara de Wood).	6
1.6.2. Microscopía.	6
1.6.3. Dermatohistopatología.....	7
1.6.4. Cultivos Micóticos.....	7
1.7. Tratamiento.....	8
1.7.1. Tratamiento Tópico.....	9
1.7.2. Tratamiento Sistémico.....	10
1.7.3. Control Ambiental	11
2. Hepatotoxicidad por fármacos.....	11
2.1. Microanatomía y fisiología del hígado.....	11

2.2. Patología de la hepatotoxicidad.....	12
2.2.1. Etiología.....	12
2.2.2. Patogenia de la hepatopatía aguda.....	13
2.2.3. Manifestaciones clínicas de la hepatopatía aguda	14
2.2.4. Alteraciones morfológicas.....	15
2.3. Transaminasas hepáticas en animales con dermatofitosis	16
2.4. Técnicas de diagnóstico.....	17
2.4.1. Diagnóstico clínico.....	17
2.4.2. Diagnóstico de laboratorio.....	17
2.5. Tratamiento de la hepatotoxicidad.....	18
3. Ketoconazol.....	19
3.1. Descripción del fármaco.....	19
3.2. Mecanismo de acción.....	20
3.3. Farmacocinética.....	20
3.4. Indicaciones y dosificación.....	21
3.5. Efectos adversos.....	21
3.6. Alteraciones hepato enzimáticas producidas por el ketoconazol.....	22
3.7. Tratamientos crónicos con ketoconazol.....	24
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
3.1. Lugar de ejecución y duración del estudio.....	25
3.2. Población experimental.....	25
3.3. Variables a evaluar.....	25
3.4. Diagnóstico de dermatofitosis.....	26
3.5. Tratamiento.....	26
3.6. Toma de muestras sanguíneas.....	27
3.7. Determinación de transaminasas.....	27
3.9. Análisis de Datos.....	27

IV. RESULTADOS.....	28
V. DISCUSIÓN.....	32
VI. CONCLUSIONES.....	35
VII. RECOMENDACIONES.....	36
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	37
IX. ANEXOS.....	42

ÍNDICE DE FIGURAS.

	Página
Figura 1. Valor promedio de las transaminasa ALT y AST en <i>Canis familiaris</i> sanos y con dermatofitosis.....	31
Figura 2. Valores promedio de las transaminasas ALT y AST en <i>Canis familiaris</i> con dermatofitosis, tratados con ketoconazol a los 0, 10 y 20 días.....	32
Figura 3. Valores promedio de las transaminasas ALT y AST en <i>Canis familiaris</i> sanos y con dermatofitosis, tratados con ketoconazol a los 0, 10 y 20 días.....	32
Figura 4. Efectos adversos observados en <i>Canis familiaris</i> durante el tratamiento con ketoconazol.....	33

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Hoja de identificación del paciente.....	45
Anexo 2. Diagnóstico de dermatofitosis.....	46
Anexo 3. Determinación de hepatotoxicidad.....	47
Anexo 4. Valores referenciales de transaminasas hepáticas en <i>Canis familiaris</i>	48

RESUMEN

Se evaluaron 60 *Canis familiaris* de diferentes edades, razas y sexos, de los cuales 30 pacientes fueron clínicamente sanos y 30 presentaron dermatofitosis, diagnosticados mediante el raspado cutáneo, con la finalidad de evaluar los cambios en transaminasas hepáticas alanin amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST) inducidos por ketoconazol en tratamiento de dermatofitosis en el distrito de Trujillo; a los cuales se les administró, como terapia, ketoconazol vía oral a dosis de 10 mg/kg cada 24 horas, durante un periodo de 20 días continuos. Se observó que pacientes con dermatofitosis mostraron un incremento pre tratamiento de las transaminasas respecto a los perros sanos; sin embargo, al iniciar el tratamiento hasta la culminación del mismo no se obtuvo diferencias estadísticas significativas en ambas enzimas, hecho que advierte que el ketoconazol no produce hepatotoxicidad a la dosis usada y por el periodo descrito en perros con dermatofitosis. Los efectos adversos más comunes en los pacientes fueron vómitos, diarreas y anorexia; sin embargo, no fueron inconveniente para cortar la terapia, llegando a concluir todos los tratamientos.

ABSTRACT

60 dogs of different age, race, and gender were evaluated, of which 30 patients were clinically healthy and 30 present dermatophytosis, diagnosed by skin scraping; with the aim to evaluate the changes of hepatic transaminase alanin amino transferase (ALT) and aspartate amino transferase (AST) induced by ketoconazol in dermatophytosis treatment of *Canis familiaris* in Trujillo district. Which are given as oral ketoconazole therapy at a dose of 10 mg / kg every 24 hours over a period of 20 continuous days. It was observed that patients with dermatophytosis showed a pre-treatment increment of transaminase over healthy dogs; however, from the beginning of the treatment to its completion it was not obtained statistically significant differences in both enzymes, this fact warns us that ketoconazol does not produce hepatotoxicity to the dose and for the described period of time in dogs with dermatophytosis. The most common adverse effects in patients were vomit, diarrhea and anorexia; but these were not inconvenient to stop therapy, concluding all treatments.

I. INTRODUCCIÓN

Las dermatopatías en la práctica y clínica veterinaria son bastante frecuentes, un estudio retrospectivo determinó que el 28,22% de atenciones en caninos y felinos correspondieron a problemas en piel y anexos (Villegas y otros. 2010).

Muchos microorganismos que afectan a los animales domésticos y en especial a mascotas colonizan en piel, de ellos, los dermatofitos *Mycrosporium canis* (75%), *Mycrosporium gypseum* (20%) y *Trichophyton mentagrophytes* (5%) predominan en el diagnóstico en la clínica veterinaria de animales de compañía (Pulido y otros 2011).

El fármaco alternativo más utilizado para el tratamiento de dermatofitosis es ketoconazol. Muller y otros (2011) aislaron *Mycrosporium persicolor* de 16 perros de caza los que respondieron a agentes antifúngicos como enilconazol, ketoconazol y griseofulvina. Ketoconazol mostró alto poder terapéutico y bajo costo, sin embargo es altamente hepatotóxico (Lake-Bakkar y otros, 1987).

Las pruebas de función hepática en suero sugieren lesión hepatocelular, el examen histopatológico evidencia colestasis y hepatitis se torna reversible cuando se suspende el tratamiento con ketoconazol, las pruebas de función hepática normales se evidencian después de 3,1 meses (Lake-Bakkar, Scheuer y Sherlock, 1987).

En distrito de Trujillo, la casuística de pacientes con dermatofitosis es considerable, el tratamiento con antifúngicos pueden provocar toxicidad hepática; motivo por el cual se desarrolló la presente investigación con la finalidad de evaluar los cambios en transaminasas

hepáticas inducidas por ketoconazol en tratamiento de dermatofitosis en *Canis familiaris*, distrito de Trujillo.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Dermatofitosis.

2.1.1. Concepto.

La dermatofitosis es una infección fúngica superficial de los tejidos queratinizados, causada por dermatofitos como el *Mycrosporium canis* (*M. canis*), *M. gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*, es más común en el gato que en el perro y tienen un alto potencial zoonótico (Rivas, 2011).

Es una infección del eje del pelo y del estrato córneo causado por hongos queratinofílicos. La mayor incidencia se ha observado en gatitos, cachorros, animales inmunodeprimidos y los gatos de pelo largo. Al parecer los gatos Persas y los perros Yorkshire y Jack Russel presentan predisposición a ella (Medleau y otros, 2007).

2.1.2. Etiología.

Mycrosporium canis es el dermatofito que infecta con más frecuencia la piel de los caninos susceptibles. Su reservorio natural son los felinos, en especial el gato doméstico, los cuales pueden ser portadores asintomáticos del hongo y contribuyen a una fuente constante de infección para los perros y las personas. Es productor del 75% de las dermatofitosis caninas. *Mycrosporium gypseum* es un dermatofito cuyo hábitat natural es la tierra, productor de cerca del 20% de dermatofitosis caninas. *Trichophyton mentagrophytes* provoca alrededor de 5% de las dermatofitosis caninas, y su reservorio natural es la piel de los roedores. Un pequeño número es causado por otras especies micóticas (Fogel y otros, 2009).

2.1.3. Patogenia

La infección se produce a través de la transmisión directa de esporas infecciosas a un huésped susceptible. Los reservorios de infección para las personas y animales incluyen, ambientes contaminados y objetos, animales con infecciones subclínicas o clínicas, y los animales que son portadores mecánicos de las esporas en su pelaje. La mera exposición a las esporas de dermatofitos no garantiza la infección. Una "masa crítica" de esporas debe entrar en contacto con un huésped susceptible. Las esporas deben evadir los mecanismos de defensa del huésped que incluyen la eliminación mecánica, la competencia con la flora bacteriana y fúngicas normales, la exposición a las propiedades fungistáticas de lípidos epidérmicos, baja humedad de la superficie de la piel y la inmunidad del huésped adquirida (Moriello, 2013).

Factores que favorecen la infección incluyen cualquier enfermedad preexistente que causará un aumento en la humedad de la superficie, micro traumatismos a la piel y / o el estado inmunocomprometido del huésped. Una vez que se ha establecido un nido de infección, las especies de hongos proceden a invadir la queratina de los cabellos y la piel y establecen la infección. La recuperación de la infección depende de una respuesta de las células inmunes competentes (Moriello, 2013).

2.1.4. Aspectos zoonóticos

La distribución geográfica de las diversas especies de dermatofitos, así como sus huéspedes animales, influyen en las zoonosis en humanos. *M. canis*, normalmente transmitido por gatos y perros, es más común en personas que viven en zonas urbanas (Iowa State University, 2005).

La dermatofitosis en la especie humana es un problema sanitario de primer orden debido al fácil contagio por parte de las mascotas a los miembros de la familia especialmente en personas inmunocomprometidas, esto hace necesario establecer medidas de prevención y control para evitar el contagio de los propietarios de las mascotas con este tipo de hongos. En humanos se estima que en las últimas décadas las micosis cutáneas afectan a más del 20-25% de la población mundial. Asimismo, la dermatofitosis se define como una antropozoonosis que representa la enfermedad infecciosa más común en los felinos domésticos (Rivas, 2011).

2.1.5. Sintomatología

Las lesiones pueden aparecer sobre cualquier parte del cuerpo y en general se presentan como áreas circulares de alopecia; los pelos normalmente se quiebran en la base, lo que produce el aspecto de que la zona fue rasurada. El centro de la lesión en general contiene escamas de piel pálida, lo que le otorga un aspecto polvoriento y los bordes normalmente son eritematosos. En estadios posteriores, la lesión suele cubrirse con una costra cuyos bordes están inflamados. Las lesiones individuales pueden unirse formando grandes manchas irregulares. Pueden observarse vesículas y pústulas en la infección en forma precoz. También puede observarse una forma nodular focal (querión), caracterizada por una inflamación grave localizada con piel inflamada, esponjosa y que supura. En forma concurrente puede aparecer onicomycosis (Iowa State University, 2005).

2.1.6. Técnicas de diagnóstico

2.1.6.1. Exploración ultravioleta (lámpara de Wood).

En condiciones de oscuridad, la lámpara permite evidenciar una fluorescencia amarillo-verdosa del pelo si están presentes algunas cepas de *Mycrosporium canis*. Es una prueba de cribado fácil, pero son frecuentes los resultados falsos negativos y positivos (Medleau y otros, 2007). Se pueden producir falsos positivos debido a costras, queratina o diversos medicamentos (García y otros, 1991).

Para utilizar la lámpara de Wood correctamente, hay que dejarla calentar, una vez encendida, durante 5 ó 10 minutos, tiempo necesario para que se estabilice la longitud de onda de la luz. Después se exponen las lesiones a la luz durante otros 5 minutos, dado que en algunas ocasiones, la fluorescencia puede tardar este tiempo en aparecer. La causa no se conoce, aunque se sospecha que puede ser debido a la presencia de bajas concentraciones del metabolito fúngico que interfiere con la luz ultravioleta. Los casos positivos nos ayudarán a comenzar cuanto antes el tratamiento y a elegir las muestras para el cultivo (García y otros, 1991).

2.1.6.2. Microscopia.

El examen directo de pelos y escamas busca la presencia de hifas fúngicas y/o esporas (Moriello, 2004).

Para favorecer la identificación de éstas, se pueden utilizar sustancias que disgregan la queratina y aclaran la preparación. Habitualmente se utiliza el hidróxido de potasio (KOH) en una concentración que va desde el 10% hasta el 40% según sea la naturaleza de la queratina: para estructuras fácilmente destruibles, como el pelo, es

preferible utilizar una baja concentración, mientras que en el material con hiperqueratosis, como las uñas, ésta debe ser alta. El procedimiento consiste en poner el material a examinar sobre un portaobjetos, añadir 1 ó 2 gotas de la solución de KOH, poner un cubreobjetos y calentar suavemente la preparación durante un minuto (García y otros, 1991).

2.1.6.3. Dermatohistopatología

El diagnóstico definitivo se puede hacer a través de la biopsia de piel, pero no es tan sensible como un cultivo de hongos. La biopsia es de gran ayuda en el diagnóstico de queriones e infecciones granulomatosas porque los cultivos son a menudo negativos. El examen histológico de muestras afeitadas, recortadas o quirúrgicamente removidos puede ser la prueba de elección (Moriello, 2004).

Los hallazgos variables pueden incluir perifoliculitis, foriculitis, forunculosis, dermatitis superficial perivascular o intersticial, ortoqueratosis o paraqueratosis epidérmica y folicular, o epidermitis supurativa. (Medleau, 2007).

2.1.6.4. Cultivos micóticos

El diagnóstico definitivo suele realizarse mediante un cultivo. Para los cultivos pueden utilizarse muestras de piel o de pelos removidos, o bien se puede cepillar el pelaje con un cepillo de dientes desinfectado para recoger pelos. Algunas especies observadas en perros y gatos crecen en un período aproximado de 4 a 7 días a 25-28 °C, en una variedad de medios comerciales (Iowa State University, 2005).

Los medios más usados son:

Agar Sabouraud: medio que generalmente lleva añadido un antibiótico (gentamicina y/o cloranfenicol) para minimizar la posibilidad de un crecimiento bacteriano. Este es el medio estándar de cultivo fúngico, y en él crecerán todo tipo de hongos. Su ventaja radica en que al ser transparente, permite observar el color del reverso de la colonia, lo que es de gran importancia para la identificación final (García y otros, 1991).

DTM (Dermatophyte Test Medium): es un agar Sabouraud al que se le ha añadido un antibiótico (generalmente cloranfenicol), un fungistático (cicloheximida) más un indicador de pH (rojo fenol). Este medio disminuye la posibilidad de crecimiento bacteriano y de hongos contaminantes sensibles a la cicloheximida. El rojo fenol constituye una ayuda adicional al virar del amarillo al rojo en presencia de un medio alcalino (García y otros, 1991).

Los dermatofitos tradicionalmente se identifican usando un “cultivo en portaobjetos” para observar las estructuras reproductivas (conidias) y las hifas. Se pueden identificar las especies mediante la estructura y el color de la colonia, la microconidia, macroconidia y otras estructuras microscópicas. (Iowa State University, 2005).

2.1.7. Tratamiento

Los animales suelen presentar infecciones autolimitantes que se resuelven dentro de algunos meses, pero el tratamiento puede acelerar la recuperación, disminuir la propagación de las lesiones en el animal y disminuir el riesgo de transmisión (Iowa State University, 2005).

2.1.7.1. Tratamiento tópico

Reduce la cantidad de esporas en la epidermis y porción distal del pelo, disminuyendo el riesgo de contagio. En animales de pelo largo es recomendable el rasurado previo con cuidado de no producir micro traumatismos que puedan extender la infección. La aplicación debe realizarse en forma de baños o pulverizaciones, ya que las aplicaciones referidas solo a las lesiones no son suficientes debido a la presencia de esporas en el pelo de cualquier zona del cuerpo aunque parezca sana (Fraile, 2011).

Productos más utilizados:

Sulfuro de calcio en solución (1:32/1:16) 2 veces a la semana. Tiene el inconveniente del olor desagradable y puede teñir el pelo del animal tratado. Puede producir úlceras orales si los gatos se lamen.

Enilconazol 0.2%: Muy eficaz y seguro en perros, también puede utilizarse en gatos pero se recomienda hacerlo con precaución y más diluido ya que puede producir toxicidad probablemente por la ingestión (colocar collar isabelino). Aplicar en forma de baños 2 veces a la semana durante 6 semanas.

Clorhexidina + miconazol o ketoconazol al 2%, baños cada 2-3 días.

Otros productos como: povidona yodada jabonosa, baños con clorhexidina sola al 3% o captan deben ser descartados por su baja efectividad (Fraile, 2011).

2.1.7.2. Tratamiento sistémico

Griseofulvina: Fármaco muy utilizado, debido a su bajo coste y a su efectividad; es altamente teratógeno por lo que nunca debe utilizarse en hembras gestantes, en animales de menos de 6 semanas de edad ni tampoco en gatos por su potencial toxicidad (ataxia, mielosupresión). La dosis terapéutica es 25 mg/kg/12 h. Debe administrarse con una porción de alimento graso para favorecer su absorción intestinal. La duración mínima del tratamiento debe ser 6-10 semanas y debe continuarse hasta 2 semanas después de la curación clínica y la obtención de cultivos negativos (Fraile, 2011).

Ketoconazol: Por sus efectos secundarios se recomienda reservarlo para casos en los que otros tratamientos convencionales no sean eficaces. La dosis recomendada es 10 mg/kg/día, produce con frecuencia trastornos gastrointestinales, es potencialmente teratógeno y hepatotóxico (mayor incidencia en gatos). (Fraile, 2011).

Itraconazol: Su uso se ha extendido en los últimos años a pesar de su coste ya que es sumamente eficaz, muy seguro tanto en perros como en gatos, al tratarse de un fármaco que persiste durante tiempo en la piel y estrato corneo se utiliza en semanas alternas haciendo más cómoda su administración y abarata el coste del tratamiento. La dosis recomendada es 5 mg/día en semanas alternas hasta la remisión completa de los síntomas y la obtención de cultivos negativos (Fraile, 2011).

Terbinafina: Es el fármaco más novedoso en el tratamiento de la dermatofitosis. La dosis recomendada es 20 mg/kg/día administrado con alimento graso. Tiene escasos efectos secundarios. Algunos autores

recomiendan su uso en terapia de pulso en sustitución del itraconazol (Fraile, 2011).

2.1.7.3. Control ambiental

Es vital en el control de la enfermedad, debe realizarse de forma periódica y con productos de eficacia demostrada. En primer lugar se aconseja aspirar diariamente y eliminar la bolsa del aspirador. Desinfectar los utensilios de limpieza y descanso del animal (peines, cunas, mantas etc.) también a diario, y pulverizar moquetas, alfombras, sofás y jaulas al menos 2 veces en semana con alguno de los productos que se mencionan a continuación. Los principios activos que han demostrado mayor eficacia son, lejía (1/100), solución de enilconazol para el ambiente en forma de aerosol (Fraile, 2011).

2.2. Hepatotoxicidad por fármacos.

2.2.1. Microanatomía y fisiología del hígado

El hígado se compone de láminas o monocapas de hepatocitos, que están bañados, por ambos lados, por sangre procedente de los sinusoides hepáticos. Entre cada hilera de células hay un pequeño espacio creado por las cavitaciones de las membranas plasmáticas de dos células yuxtapuestas. Dentro de las monocapas, estos espacios se unen para formar canales, o canalículos, que conectan con los conductos biliares. Los hepatocitos secretan la bilis a los canalículos y de ellos al sistema de conductos biliares. La función de los ácidos biliares es emulsionar los lípidos de la dieta y solubilizar los productos de la digestión de las grasas. (Cunningham y Klein, 2009)

El hígado actúa como un órgano excretor de muchas sustancias liposolubles, además de la bilirrubina. Entre las sustancias que se metabolizan y secretan en el hígado, se encuentran muchos fármacos y toxinas importantes. Este es un hecho relevante desde el punto de vista clínico, ya que las acciones de estos agentes pueden verse aumentadas por un deterioro de la función hepática. (Cunningham y Klein, 2009)

2.2.2. Patología de la hepatotoxicidad.

2.2.2.1. Etiología

Las reacciones a los fármacos pueden ser predecibles (intrínsecas) o impredecibles (idiosincráticas). Las reacciones predecibles pueden ocurrir en cualquier organismo que acumule y una dosis suficiente del tóxico. Las reacciones impredecibles dependen de la idiosincrasia del huésped (Crawford, 2005).

La interacción entre los factores del paciente y las características del fármaco cuenta para el desarrollo de reacciones hepáticas adversas. Los factores del paciente son edad, sexo, y composición genética. La perfusión sanguínea en el hígado disminuye como parte del proceso de envejecimiento, la biotransformación es altamente dependiente del fluido sanguíneo por lo que el metabolismo hepático de las drogas está alterado. La predisposición de las hembras a la hepatotoxicidad por drogas ha sido demostrada; este hallazgo relacionado con el género está atribuido a una mayor concentración de enzimas hepáticas que puede generar más metabolitos tóxicos en hembras que en machos. Algunos defectos enzimáticos hereditarios pueden promover la formación de metabolitos tóxicos o pueden afectar los procesos celulares que hace que estos metabolitos sean inofensivos. Otro factor es la condición nutricional y la frecuencia de exposición al

fármaco. Estudios en animales han demostrado que una pobre nutrición y una dieta desbalanceada afectan la eficiencia de la detoxificación enzimática del hígado. El uso de otros fármacos o la exposición de agentes ambientales también pueden generar una influencia en la respuesta hepática (Bunch, 1993).

2.2.2.2. Patogenia de la hepatopatía aguda.

Generalmente estos agentes influyen en las enzimas involucradas en las reacciones de Fase I (funciones oxidadas y enzimas del citocromo P450). Estas enzimas catalizan reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis, las cuales hacen los productos más hidrosolubles y menos activos. El cambio de la actividad o función de estas enzimas puede resultar en la formación de metabolitos activos, inactivos o tóxicos de la Fase I (Bunch, 1993).

En la hepatopatía aguda, el perro entra en contacto con el agente causal el cual va al hígado y provoca una enfermedad aguda: necrosis hepática fulminante. Cuando por lo menos el 70% hepatocitos pierden su función, entonces el paciente comienza a padecer una insuficiencia hepática aguda. Existen varios mecanismos de la hepatotoxicidad que pueden ejercer efecto tóxico sobre el hígado. Los efectos sobre los hepatocitos pueden conducir a daños en el hígado y al desarrollo de enfermedad hepática:

- a. Algunas toxinas o sus metabolitos pueden tener un efecto directo sobre las membranas celulares o intracelulares, alterando su permeabilidad.
- b. Las toxinas pueden inhibir las enzimas sobre o dentro de la membrana celular de los hepatocitos, impidiendo la función normal.

c. Las toxinas alteran los procesos de captación hepática, por lo que los nutrientes necesarios para la supervivencia de los hepatocitos no pueden ser incorporados a la célula.

d. Pueden dañar la integridad del citoesqueleto, haciendo que el transporte de la bilis se deteriore.

e. El flujo biliar puede verse afectado si los grandes complejos de material insoluble tapan a los canalículos biliares en el hígado, provocando colestasis. Algunas toxinas son excretadas en la bilis como grandes complejos, siendo además insolubles y pueden conducir a este problema.

f. Algunas toxinas pueden crear o permitir cambios en el calcio dentro del hepatocito, lo que detiene funciones metabólicas y causa la muerte celular.

g. Muchas toxinas se metabolizan a través de la P-450 vía de la citocromo oxidasa a intermediarios reactivos, generando radicales libres en el proceso.

A medida que la toxina entra en los hepatocitos y altera la célula, ya sea directamente o a través de sus metabolitos, la célula sufre daños irreparables y se produce la muerte celular. Dependiendo de la toxina y de la dosis, los signos de toxicidad se observarán en unas horas o semanas más tarde (Mira, 2015).

2.2.2.3. Manifestaciones clínicas de la hepatopatía aguda.

La toxicidad hepática grave puede ocasionar insuficiencia hepática aguda y súbita, la cual puede producir encefalopatía, dificultades de coagulación sanguínea e incluso la muerte. Pero la mayoría de los casos de toxicidad hepática son menos graves. El síntoma más común de la hepatotoxicidad es la elevación de las enzimas hepáticas, como la ALT y la AST, las cuales pasan a la circulación sanguínea cuando las células

del hígado están dañadas. La hepatotoxicidad leve o moderada a menudo es asintomática, pero algunos pacientes sufren náuseas, pérdida del apetito, fatiga, picazón (prurito), dolores musculares y articulatorios o molestias abdominales. Los síntomas suelen aparecer en los primeros días que se empieza a tomar un nuevo medicamento y normalmente se estabilizan con el tiempo. Sin embargo, en algunos casos la toxicidad hepática puede aparecer tras un largo período, incluso meses después de estar tomando una medicación (Highleyman, 2003).

Se ha reportado que perros con enfermedades hepáticas pueden presentar polidipsia poliuria, especialmente cuando cursan con encefalopatía hepática, aun cuando esto raramente es un signo clínico predominante y su patogénesis se desconoce (Court, 1992).

2.2.2.4. Alteraciones morfológicas.

Las lesiones hepáticas inducidas por fármacos pueden parecerse a todas las formas de hepatopatía espontánea. La necrosis celular que se asocia con la intoxicación por xenobióticos puede ser zonal (suele ser de la zona 3) o panlobulillar. Clínicamente, la enfermedad puede variar desde un aumento asintomático de la actividad de las transaminasas a ictericia e insuficiencia hepática. La hepatitis tóxica se caracteriza por una necrosis hepática difusa o multifocal y degeneración con o sin colestasis canalicular. La estructura acinar hepática se conserva, pero las áreas de necrosis y degeneración están rodeadas de hepatocitos viables y un infiltrado inflamatorio. La esteatosis (vacuolización grasa citosólica) refleja la acumulación anormal de triglicéridos en los hepatocitos debido a una alteración grave en el metabolismo de las mitocondrias. La colestasis se debe a la interrupción de la producción de bilis o el flujo y puede presentarse como una lesión

inflamatoria periportal que produce colestasis y una disfunción canalicular (Scherk y Center, 2007).

2.2.3. Transaminasas hepáticas en animales con dermatofitosis.

Los dermatofitos son hongos queratinófilos que son capaces de invadir el estrato córneo de la piel y otras estructuras queratinizadas. Las interacciones entre el huésped y los hongos son poco conocidos, los mismos que al infectar inducen incrementos de enzimas extracelulares, incluyendo elastasa, queratinasa, proteasa (gelatinasa), lipasa y fosfolipasa (Schaufuss y Steller, 2003).

La alanin aminotransferasa (ALT), un indicador sensible de la lesión de células hepáticas, se ha utilizado para identificar a los pacientes con enfermedad hepática. Esta enzima citosólica, se encuentra en muchos órganos, cataliza la transferencia del grupo amino de la alanin α - a ácidos alfa cetoglutarico. Para la detección de las enfermedades hepáticas en caninos, la ALT es un indicador específico de daño por su ubicación citosólica, mientras la AST es una enzima menos específica ya que se encuentra en el citosol y la mitocondria (Bain, 2005).

Se ha informado que el hígado puede ser influenciado por algunas enfermedades de la piel tales como dermatitis superficial necrolítica, necrosis epidérmica metabólica o dermatitis atópica y dermatofitosis, incrementan las actividades séricas de las enzimas hepáticas (Atakisi, 2006).

La adenosina diamidasa (ADA), es un marcador enzimático usado para determinar el daño hepático en pacientes con dermatofitosis, adicionalmente se usan para marcar el daño a las enzimas como lactato

deshidrogenasa (LDH), la alanin aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la gamaglutamil transferasa (GGT); las actividades de éstas enzimas en pacientes con dermatofitosis fueron significativamente mayores en pacientes con dermatofitos, en comparación con pacientes sanos. Por lo que se las actividades incrementadas de ADA y de enzimas hepáticas son una indicación de la pérdida de la función hepática. El incremento de las enzimas mencionadas puede deberse a que los hongos y sus productos metabólicos incrementan la actividad sérica de éstas enzimas (Atakisi y otros, 2006).

2.2.4. Técnicas de diagnóstico.

2.2.4.1. Diagnóstico clínico.

Debido a que pocas reacciones hepáticas por fármacos se caracterizan por rasgos clínicos patognomónicos o cambios histológicos, el diagnóstico se basa en el establecimiento de una relación temporal entre la administración de un determinado fármaco y la aparición de la lesión hepática. La falta de evidencia de enfermedad hepática antes de la administración de drogas y la documentación de la enfermedad hepática durante la administración del fármaco que llega a resolverse cuando este se interrumpe es suficiente para establecer una relación causal (Bunch, 1993).

2.2.4.2. Diagnóstico de laboratorio

Los hepatocitos contienen muchas enzimas en las mitocondrias, ligadas a membranas celulares y en el citoplasma. Cantidades de estas enzimas por lo general escapan al plasma, donde sus actividades pueden ser medidas (Mira, 2015).

Una concentración elevada de alanin aminotransferasa (ALT) indica un daño hepatocelular y el grado de elevación refleja el número de hepatocitos dañados y/o grado del daño. Los niveles de ALT son más altos durante la necrosis hepática, enfermedades inflamatorias del hígado, carcinoma hepático y trauma. En general, los aumentos no se consideran significantes hasta que alcanzan 2 a 3 veces lo normal. Niveles sobre 300–400 U/L sugieren necrosis hepatocelular moderada y puede presentarse en forma secundaria a disfunción de otros órganos. Una elevación persistente de ALT por más de 3 semanas indica una necrosis activa persistente. (Court, 1992). Puede haber aumentos leves a moderados de la actividad de ALT por inducción enzimática de fármacos, incluyendo los anticonvulsivantes, corticosteroides (perros). El tiempo medio de aclaramiento de la ALT en el perro es de 60 horas. La actividad ALT aumenta en las 12 horas siguientes a una agresión toxica aislada, llega al máximo en 1-2 días, y vuelve al intervalo de referencia tras 2-3 semanas (Bain, 2005).

La aspartato aminotransferasa (AST) se encuentra en los hepatocitos, células musculares y glóbulos rojos, de manera que las concentraciones en el suero, aumentan en la necrosis de cualquiera de estas células. (Court, 1992). Las AST suelen tener una vida media en suero inferior a la de la ALT, con un tiempo medio de aclaramiento de 12 horas en el perro (Bain, 2005).

2.2.5. Tratamiento de la hepatotoxicidad.

La intervención terapéutica más importante en la hepatotoxicidad por xenobióticos es la interrupción de la administración del fármaco en cuestión. Se aconseja dar suplementos de antioxidantes, aunque no es claramente un antídoto directo para todas las formas de hepatotoxicidad por xenobióticos, la administración de NAC (N-

aceticisteina) es segura y puede proteger contra la depleción hepatocelular. Es importante inyectar NAC en un bolo lento en vez de en una infusión continua (70 mg/kg) 4 a 6 veces por día. También está indicado el suplemento con alfa-tocoferol (Vitamina E, 101 u/kg vía oral por día). En la insuficiencia hepática fulminante se provee de factores de la coagulación mediante administración de plasma congelado (2 a 5 ml/kg por vía endovenosa), junto con vitamina K (0.5 a 1.5 ml/kg por vía subcutánea, cada 12 horas). Se administra sueroterapia y debe complementarse con vitaminas del grupo B (1 a 2 ml/l de líquido), junto con cloruro de potasio (KCl), fosfato y magnesio. Los suplementos de glucosa son importantes en los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. No debe imponerse una restricción de proteínas en la dieta a menos que el paciente presente signos de encefalopatía hepática (Scherk y Center, 2007).

2.3. Ketoconazol

2.3.1. Descripción del fármaco

Ketoconazol es un imidazol sintético, de amplio espectro. Es un compuesto antimicótico potente, oralmente activo. Se trata de un polvo blanco a ligeramente amarillento, inodoro, es soluble en ácidos y tiene un peso molecular de 531.44. Es casi insoluble en agua (4 mg/100 ml), aunque es soluble a un pH inferior a 3. Es un compuesto dibásico débil ($pK_a = 6,51$; $pK_a = 2.94$). El ketoconazol es lipofílico ($\log P = 3.73$) en un sistema de agua octanol – octanol. Es un fármaco muy estable; las soluciones se pueden dejar durante la noche a temperatura ambiente o a $37^\circ C$ y todavía producen datos cuantitativos exactos por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Las tabletas son estables durante 2 años en condiciones ambientales normales. (Van Tyle, 1984)

2.3.2. Mecanismo de acción

Ejerce su efecto alterando la síntesis de la membrana celular de los hongos, inhibiendo la síntesis de ergosterol al interactuar con la 14-alfa-desmetilasa, una enzima del citocromo P450 que es necesaria para la conversión del lanosterol a ergosterol, un componente que es esencial de la membrana de los hongos. La inhibición de la síntesis de este compuesto produce una inestabilidad de la membrana con aumento de la permeabilidad celular y fugas del contenido de las células (Conte, 2013).

El ketoconazol por lo general actúa como fungistático, pero con dosis altas y por periodos prolongados actúa como fungicida alterando las membranas celulares. Inhibe de manera directa los sistemas enzimáticos como el P-450. La síntesis de testosterona o cortisol puede disminuir durante la terapia antimicótica (Sumano y Ocampo, 2006).

2.3.3. Farmacocinética

Al administrarlo por VO se absorbe bien en la mayoría de las especies, con excepción del perro, en el que la biodisponibilidad es muy variable y se alcanza una concentración de 8.9 ug/ml con una dosis de 10 mg/kg en 1-2 h. La concentración plasmática máxima ($C_{p\text{máx}}$) es de 1.1-45.6 ug/ml. La disolución completa y la absorción del ketoconazol se favorecen en medios ácidos. Después de su absorción, el Ketoconazol se distribuye bien y llega hasta bilis, cerumen, saliva, orina y líquido sinovial. Tiene penetración pobre en SNC. Tiende a concentrarse en hígado, suprarrenales e hipófisis, mientras que se encuentra moderadamente en riñones, pulmones, médula ósea y miocardio. La vida media en perros es de 1-6 h (promedio 2 h 40 min). Es probable que las dosis usuales (10

mg/ kg) sean inadecuadas para el tratamiento de infecciones en cerebro, testículos y ojos, y tal vez se requieran dosis más altas. Se une en 84-99% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado convirtiéndose a metabolitos que son excretados por vía biliar. Cerca del 13% de la dosis se elimina por la orina y sólo 2-4% se elimina sin cambios por la misma vía y muestra una eliminación dependiente de la dosis. (Sumano, 2006).

2.3.4. Indicaciones y dosificación.

En los perros, la dosis de uso común de ketoconazol es 5-10 mg/kg por día para el tratamiento de *Malassezia sp.*, *Candida sp.* y las infecciones por dermatofitos, y a dosis de 30 a 40 mg/kg por día para micosis sistémicas. Además, el ketoconazol se ha usado para tratar casos seleccionados de hiperadrenocorticismo canino en base a su efecto sobre la producción de cortisol adrenal (30mg/kg por día) (Sumano y Ocampo, 2006; Mayer, 2008).

2.3.5. Efectos adversos

Se estima que los efectos adversos producidos por ketoconazol se producen en 10% de los perros y 25% de los gatos tratados. Esto incluye daños gastrointestinales (nauseas, vómitos y diarrea), prurito, alopecia, blanqueamiento del pelo y una elevación asintomática de las enzimas hepáticas. Se ha sugerido que estos efectos dependen de la dosis (Mayer, 2008).

El ketoconazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o trombocitopenia. Se informa que puede producir hepatotoxicosis e incremento en las enzimas hepáticas. Tiene un efecto supresor temporal de la función gonadal y de la síntesis de esteroides adrenales. Se ha observado inapetencia, prurito, alopecia y aclaramiento

del pelo. En perros una dosis mayor de 80 mg/kg por periodos prolongados puede provocar hepatitis grave (Sumano y Ocampo, 2006).

Molestias gastrointestinales o disminución del apetito representa más de la mitad de efectos adversos reportados en perros tratados con ketoconazol, con 7% de los perros que presentaron náuseas o vómitos y 5% mostraron inapetencia. Hepatotoxicidad y reacciones dérmicas, incluidas eritema y prurito fueron menos observadas. La hepatotoxicidad se manifestó por un ligero a moderado incremento de alanino aminotransferasa (ALT) que fue reversible con la discontinuación del fármaco. (Foy, 2010)

Los efectos adversos más comunes de tratamiento ketoconazol en los 48 perros fueron anorexia (67%), vómitos (29%), y diarrea (10%). Las reacciones adversas fueron transitorias en la mayoría de los perros y se podrían resolver mediante la administración de ketoconazol con alimentos o reducir temporalmente la dosis de 25% durante 1 a 2 días. Por lo general, estos efectos adversos fueron tolerados por los perros y considerados aceptables por parte de sus propietarios (Lien, 2008).

2.3.6. Alteraciones hepato enzimáticas producidas por el ketoconazol

En perros, la información sobre el potencial de hepatotoxicidad está disponible a partir de estudios de toxicidad experimental en perros beagle que recibieron 40 mg/kg de ketoconazol al día durante 1 año; en los cuales se incrementaron las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y ALT, cuando recibieron una dosis de 60 mg/kg al día de ketoconazol, notificándose que a partir de las 20 semanas el aumento fue más marcado. A una dosis de 80 mg / kg por día

presentaron gastritis, ictericia y la muerte después de 2-4 semanas (Mayer, 2008).

Aunque el potencial de hepatotoxicidad con ketoconazol se menciona comúnmente en la literatura veterinaria, casos confirmados de daño hepático inducido por el ketoconazol rara vez han sido informados. Una actividad de ALT en suero mayor que el límite de referencia superior es característico de aproximadamente 8% a 20% de los perros tratados con ketoconazol con un tratamiento con una dosis media de 12 a 13 mg / kg cada 12 horas. Estos hallazgos sugieren que el ketoconazol debe considerarse como una opción segura en términos de riesgo de hepatotoxicidad (Lien, 2008).

Martin y otros (1992), reportaron el uso de ketoconazol en perros a dosis de 15 mg/kg/12 h durante 15 días, hallando que los niveles de ALT presentaron un considerable aumento al cuarto día de administración del fármaco, alcanzando un nivel máximo de 163.1 U/l el día 8, para comenzar a disminuir progresivamente hasta la última medición al día 15, en que el ALT alcanzo un valor de 55.4 U/l, considerado como normal. El aumento inicial de ALT podría interpretarse como un indicador de daño hepatocelular, caracterizado por necrosis del hepatocito, o por un cambio en la permeabilidad de la membrana celular, que permite la rápida salida de ALT al plasma. La disminución de esta enzima a partir del día 8, a pesar de la continuidad en la administración del ketoconazol podría ser una señal de que el hígado ya ha comenzado a regenerarse, puesto que la actividad en suero de ALT se considera la prueba más sensible y precoz para evaluar el daño como el comienzo de la regeneración hepática.

2.3.7. Tratamientos crónicos con ketoconazol

Se usa para el tratamiento del hiperadrenocortisismo, los perros inician un tratamiento con una dosis de 5mg/kg dos veces al día por una semana, si no se observa ictericia o reducción del apetito se aumenta la dosis a 10 mg/kg dos veces al día. Para un buen control clínico la mayoría de los perros requieren una dosis de 30 mg/kg. Las desventajas del ketoconazol son el coste, la necesidad de aplicarlo dos veces al día, la eficacia solo en el 50% de los casos, los efectos secundarios como inapetencia, diarrea y aumento de los valores de enzimas hepáticas. Hoy en día, para estos casos se debe elegir preferentemente trilostano en vez de ketoconazol (Scherk y Center, 2007).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución y duración del estudio

El estudio se realizó durante el período comprendido de enero a junio del 2016, se consideraron cinco albergues caninos del distrito de Trujillo, seleccionados por ser establecimientos que presentan mayor casuística de dermatofitosis. Los raspados cutáneos obtenidos para el diagnóstico de dermatofitosis fueron procesados en el Laboratorio de Microbiología Veterinaria UPAO y la determinación de los valores de las transaminasas se midieron en el Laboratorio Dx Vet de la ciudad de Trujillo.

3.2. Población experimental.

Se consideraron sesenta caninos (*Canis familiaris*) de diferente edad, sexo, raza y condiciones nutricionales, de los cuales 30 fueron clínicamente sanos y 30 presentaron dermatofitosis.

3.3. Variables a evaluar

Actividad sérica de alanin aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) al inicio, 10 y 20 días post tratamiento con ketoconazol.

Variables dependientes: actividad sérica de transaminasas

Variable independiente: efecto del ketoconazol.

3.4. Diagnóstico de dermatofitosis.

Examen clínico

Se consideraron animales con zonas de alopecia en piel, prurito, piel seborreica e historia de contacto con zonas húmedas. Los datos de los pacientes fueron registrados en una ficha de evaluación, se les hizo una anamnesis y un examen corporal, tal como consta en el Anexo 1.

Examen microscópico

Mediante raspado del área cutánea se tomó muestras de piel y pelos, se colocaron sobre una lámina portaobjetos a la cual se le agregó 2 a 4 gotas de hidróxido de potasio durante 10 minutos y luego se observó al microscopio, se consideraron positivas la presencia de hifas y esporas, los resultados se registraron en una ficha, tal como se observa en el Anexo 2.

3.5 Tratamiento

A cada pacientes positivo a dermatofitosis se le administró Ketoconazol vía oral, 10mg/kg cada 24 horas por 3 semanas.

3.6 Toma de muestras sanguíneas.

Teniendo en cuenta que el tratamiento prolongado con ketoconazol puede inducir a hepatotoxicidad farmacológica; se tomó muestra sanguínea de la vena cefálica de 5 ml. En frascos al vacío sin anticoagulante, luego se dejó en reposo durante 10 minutos para proceder a centrifugar la muestra a 5000 rpm durante 5 minutos con la

finalidad de obtener suero sanguíneo y evaluar la actividad sérica de la ALT y AST al inicio y a los días 10 y 20 post tratamiento.

3.7 Determinación de las transaminasas.

Se realizó por espectrofotometría automatizada.

3.8 Análisis de Datos

Los datos obtenidos como resultados del tratamiento fueron comparados a través del análisis estadístico de datos (ANOVA y Test de Tukey).

IV.RESULTADOS

La presente investigación tuvo como objetivo evaluar los cambios de las transaminasas hepáticas alanin amino transferasas y aspartato amino transferasa en perros con dermatofitosis, producido por la administración oral de ketoconazol a dosis de 10 mg/kg cada 24 horas, durante 20 días, mediante la evaluación de la actividad sérica de las enzimas ALT y AST al día cero (pre tratamiento) y luego a los días 10 y 20 (post tratamiento).

De los 30 canes que recibieron el tratamiento con ketoconazol, 10 fueron machos (33.3 %) y 20 fueron hembras (66.7 %), de diferentes razas, predominando los pacientes mestizos sobre las razas puras.

4.1. Transaminasas hepáticas de canes sanos y con dermatofitosis previos al tratamiento con ketoconazol.

En la Figura 1, se observa que los valores promedio de alanin amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST) antes del tratamiento con ketoconazol, están incrementados en animales positivos a dermatofitosis respecto a los pacientes sanos, mostrando diferencias estadísticas significativas ($P < 0,00001$).

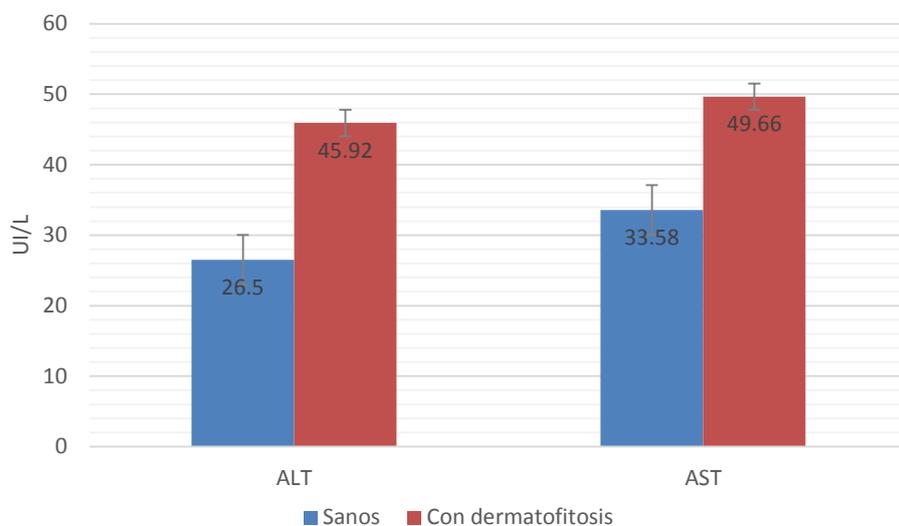


Figura 1. Valor promedio de las enzimas ALT y AST en *Canis familiaris* sanos y con dermatofitosis ($P < 0.0001$).

4.2. Transaminasas hepáticas post tratamiento con ketoconazol.

Luego de la administración oral de ketoconazol a canes positivos a dermatofitosis (Figura 2), los niveles de transaminasas hepáticas (ALT y AST) respecto al inicio del tratamiento (día 0) no mostraron diferencias estadísticas significativas al día 10 y 20 post tratamiento, respectivamente. Al evaluar los niveles de ALT y AST con los animales sanos (Figura 3) se encuentran diferencias significativas para cualquiera de las etapas de evaluación.

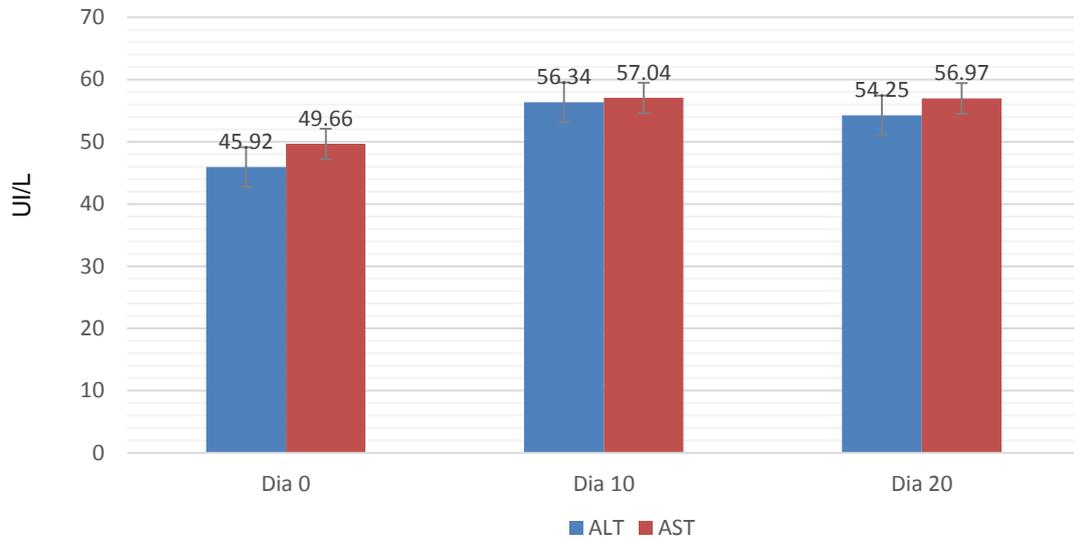


Figura 2. Valores promedio de transaminasas ALT y AST en *Canis familiaris* con dermatofitosis tratados con ketoconazol a los 0, 10 y 20 días ($P > 0.0001$).

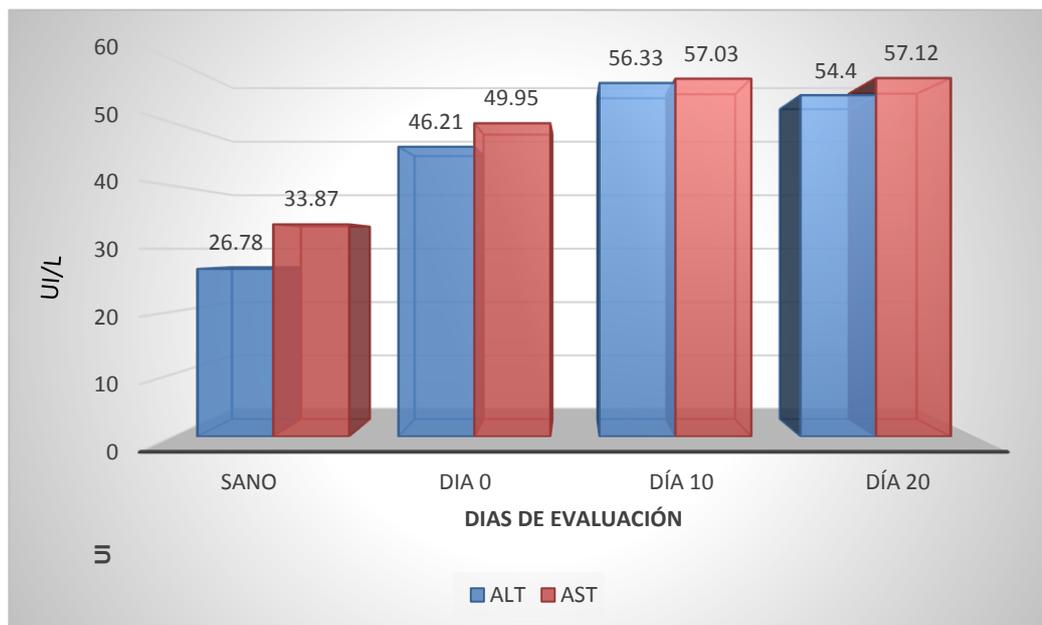


Figura 3. Valores promedio de las transaminasas ALT y AST en *Canis familiaris* sanos y con dermatofitosis, tratados con ketoconazol a los 0, 10 y 20 días.

4.3. Efectos adversos al tratamiento con ketoconazol

Durante el tratamiento con ketoconazol, los efectos adversos asociados a la administración, principalmente se observaron vómitos, letargia, anorexia y diarrea; durante los primeros 3 días del tratamiento para luego desaparecer por completo (Figura 4).

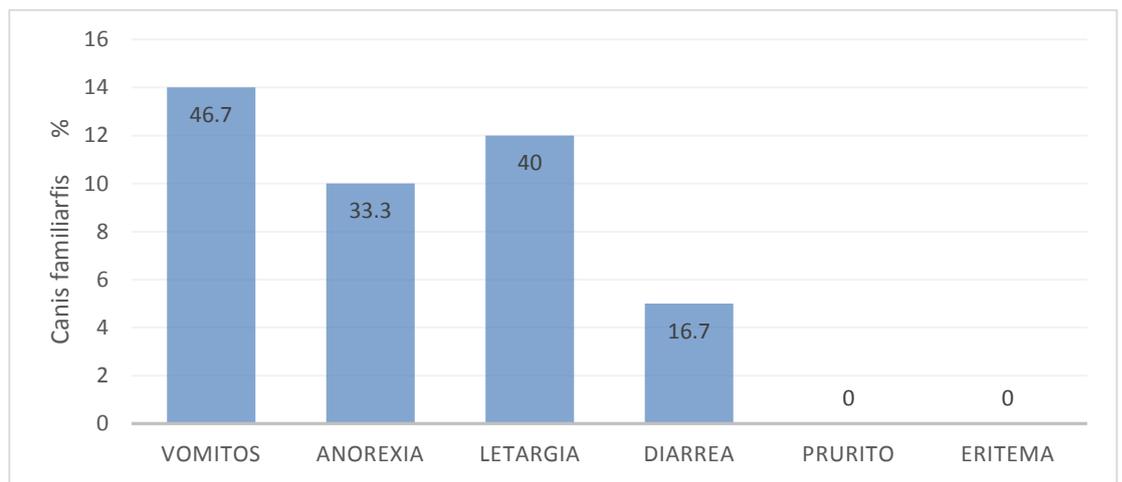


Figura 4: Efectos adversos observados en los perros durante el tratamiento con ketoconazol.

V. DISCUSIÓN

El estudio se realizó en la ciudad de Trujillo, en 60 *Canis familiaris*, de diferentes edades, sexos, razas y condiciones nutricionales de los cuales 30 presentaron dermatofitosis; provenientes de 5 albergues durante los meses de enero a junio del 2016, con la finalidad de evaluar los cambios en las transaminasas hepáticas alanin amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST) inducidas por ketoconazol en el tratamiento de dermatofitosis.

Inicialmente se compararon los valores séricos de las enzimas hepáticas ALT y AST de los perros sanos con los enfermos, permitiendo observar diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos, siendo mayor en el grupo de los perros con dermatofitosis; debido a que el hígado puede ser influenciado por algunas enfermedades de la piel tales como dermatitis superficial necrolítica, necrosis epidérmica metabólica, dermatitis atópica y dermatofitosis, manifestando un incremento de las actividades séricas de las enzimas hepáticas. Este hallazgo se debe a que los perros enfermos presentan un incremento de las enzimas mencionadas probablemente debido a que los hongos y sus productos metabólicos incrementan las actividades séricas de éstas enzimas; datos que coinciden con los reportes de Atakisi y otros (2006).

En los pacientes con dermatofitosis tratados con ketoconazol a dosis de 10 mg/kg/día durante un periodo de 20 días, se les midió las transaminasas ALT y AST antes del tratamiento, a los 10 y 20 días respectivamente, no mostraron diferencias estadísticas entre sí, no llegando en ningunos de los periodos del tratamiento a mostrar valores de ALT y AST compatibles con hepatotoxicidad, datos que difieren con el

reporte de Lake-Bakkar, Scheuer y Sherlock (1987), quienes afirman que el ketoconazol pueden producir una posible hepatotoxicidad, reportando que en pacientes tratados por más de 61 días pueden manifestar hepatotoxicidad con pruebas de función hepática incrementadas, pudiendo la hepatitis ser por lo general reversible cuando se suspende el tratamiento, con los resultados de las pruebas de función hepática normales después de un promedio de 3.1 meses. Por lo que es necesario el monitoreo clínico y bioquímico a intervalos regulares en pacientes tratados con ketoconazol a largo plazo a dosis clínicas; para evitar posibles lesiones hepáticas graves (Lake-Bakkar, Scheuer y Sherlock, 1987; Sumano y Ocampo, 2006)

Respecto a los efectos adversos reportados por la administración del ketoconazol, en nuestro estudio se encontró que el 73% de pacientes (22 perros) presentaron alguna alteración gastrointestinal, entre náuseas y vómitos, anorexia o diarrea, durante los 20 días de tratamiento contra la dermatofitosis. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Foy (2010) y Mayer (2008), quienes reportaron que más de la mitad de pacientes tratados con ketoconazol presentan molestias gastrointestinales o disminución del apetito como principal efecto adverso del fármaco, así mismo informó también que las reacciones dérmicas como eritema y prurito fueron las menos observadas en los pacientes; concordando con el presente estudio en donde no se observó ninguna anomalía dérmica propia de la administración del fármaco.

En este estudio las reacciones adversas más comunes registradas en los 30 pacientes analizados fueron vómitos en 46.7% de los perros, anorexia en 33.3% y diarrea presentados en 16.7%. Las manifestaciones secundarias al tratamiento ketoconazol reportadas en esta tesis coinciden en gran medida con las obtenidas por Lien (2008), quien trato a 48 perros con el fármaco y respondieron de similar manera,

el efecto más común fue la anorexia (67%) seguido por vómitos (29%), y diarrea (10%).

Respecto a la hepatotoxicidad del ketoconazol, el presente estudio no coincide con Fraile (2011): quien propone que ketoconazol debido a sus efectos secundarios debería ser reservarlo para casos en los que otros tratamientos convencionales no sean eficaces. La dosis recomendada es 10 mg/kg/día, produce con frecuencia trastornos gastrointestinales, es potencialmente teratígeno y hepatotóxico.

Martin y otros (1992), reportaron el uso de ketoconazol oral en perros; con la finalidad de monitorizar los valores de ALT y ALP, informando que el grupo tratado con ketoconazol, los niveles de ALT presentaron un considerable aumento al cuarto día de administración del fármaco, alcanzando un nivel máximo de 163.1 U/l el día 8, para comenzar a disminuir progresivamente hasta la última medición al día 20, en que el ALT alcanzo un valor de 55.4 U/l, considerado como normal. El aumento inicial de ALT podría interpretarse como un indicador de daño hepatocelular, caracterizado por necrosis del hepatocito, o por un cambio en la permeabilidad de la membrana celular, que permite la rápida salida de ALT al plasma. La disminución de esta enzima a partir del día 8, a pesar de la continuidad en la administración del ketoconazol podría ser una señal de que el hígado ya ha comenzado a regenerarse, puesto que la actividad en suero de ALT se considera la prueba más sensible y precoz para evaluar el daño como el comienzo de la regeneración hepática. Los datos de Martin y otros (1992), concuerdan muy cercanamente a los hallazgos en el presente estudio, mostrando un incremento moderado de la actividad de la ALT en el día 10 y una discreta disminución al día 20.

VI. CONCLUSIONES

- La administración oral con ketoconazol, en dosis de 10mg/kg por 20 días en el tratamiento de dermatofitosis no produce hepatotoxicidad.
- Se presentaron vómitos, diarrea y anorexia al inicio del tratamiento con ketoconazol.

VII. RECOMENDACIONES

- Ketoconazol, puede ser elegido como fármaco para el tratamiento de dermatofitosis canina.
- Realizar gastroprotección al suministrar Ketoconazol oral para evitar efectos adversos digestivos como vómitos y diarreas.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- Atakisi, E.; Karapehlivan, M.; Atakisi, O.; Kontas, T. y Marasli, S. 2006. Adenosine deaminase and biochemical liver function tests in the dermatophytic cattle. *Bull Vet Inst Pulawy*: 50(1): 481-483.
- Bain, P. 2005. Hígado. En: *Patología Clínica Veterinaria*. Cap. 7. Cuarta edición. Editorial Multimédica. p. 237 – 241.
- Bunch, S. 1993. Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*: 23 (3): 659 – 670.
- Camps J. Intervalos de referencia para los valores sanguíneos en perros y gatos. Pág. 5. En línea:
https://ddd.uab.cat/pub/jcamps/jcampsactpro/jcampsactpro_109.pdf
- Conte, E. 2013. Evaluación del balance beneficio-riesgo de Ketoconazol sistémico considerado desfavorable. Nota informativa Ministerio de Salud de Panamá. En línea:
http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_informativa_ketoc_onazol.pdf Consultado el: 19 de noviembre de 2015.
- Court, A. 1992. Avances en el diagnóstico de las hepatopatías en el perro. *Monografías de medicina veterinaria*. 14 (2). En línea:
<http://www.revistas.uchile.cl/index.php/MMV/article/viewArticle/4996/4881>
Consultado: 16 Febrero 2016.

- Crawford, J. 2005. El hígado y las vías biliares. En: Patología estructural y funcional. Cap. 18. Séptima edición. Editorial Elsevier. p. 907-910.
- Cunningham, J. y Klein, B. 2009. Secreciones del aparato digestivo. En: Fisiología Veterinaria. Cap. 29. Cuarta edición. Editorial Elsevier. p. 333 – 335.
- Fogel, F. y Manzuc, P. 2009. Micosis Cutáneas. En: Dermatología canina para la práctica clínica diaria. Cap. 16. Primera edición. Editorial Inter-Medica. Argentina. p. 327-332.
- Foy, D. y Trepanier, L.; 2010. Antifungal Treatment of small animal veterinary patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 40 (6): 1171-1188.
- Fraile, C. 2011. Terapia antifúngica en dermatología. Décimo Congreso de Especialidades Veterinarias. España. En línea:
http://www.avepa.org/pdf/proceedings/GTA2011/DERMATOLOGIA10_Fraile.pdf Consultado: 11 de noviembre de 2015.
- García, J. e Ynaraja, E. 1991. Diagnóstico de las dermatofitosis en el perro y el gato. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*: 11 (4): 219 - 227.
- Highleyman, L. 2003. Los medicamentos y el hígado. Hepatitis Project Suport. En línea:
http://hcvadvocate.org/hepatitis/sp_factsheets/medicamentos.pdf
Consultado: 20 de noviembre de 2015.

Iowa State University; College of Veterinary Medicine 2005.

Dermatofitosis. En línea:

www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/dermatofitosis.pdf

Consultado: 10 de noviembre de 2015.

Lake-Bakkar, G.; Scheuer, P. y Sherlock, S. 1987. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Br Med J. Clin. Res. Ed.*: 294 (6569): 419 – 22.

Lien, Y. y Huang, H. 2008. Use of ketoconazol to treat dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 48 cases (1994-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 233 (12): 1896 – 1901.

Martin, R.; Bohmwald, H. y Gallardo, J. 1992. Efecto de ketoconazol sobre la actividad enzimática sérica de alanine-transferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total sérica, en perros. *Archivos de medicina veterinaria*. 24 (2): 163 – 168.

Mayer, U.; Glos, K.; Schmidt, M.; Power, H.; Bettena, S. y Mueller, R. 2008. Adverse effects of ketoconazole in dogs- a retrospective study. *Veterinary Dermatology*. 19 (4): 199-208.

Medleau, L. y Hnilica, K. 2007. Micosis cutánea. En: *Dermatología de pequeños animales*. Cap. 4. Segunda edición. Editorial Elsevier. p. 71 – 72.

Mira, G. 2015. Hepatopatías en caninos y felinos En línea: <http://dpd.fvet.uba.ar/cartelera/00014500.pdf>. Consultado: 12 de noviembre de 2015.

- Moriello, K. 2004. Treatment of dermatophytosis in dogs and cats: review of published studies. *Veterinary Dermatology*. 15 (2) 99 – 107
- Muller, A.; Guaguère, E.; Degorce-Rubiales, F. and Bourdoiseau, G. 2011. Dermatophytosis due to *Microsporum persicolor*: A retrospective study of 16 cases. *Can Vet J*. 52 (4): 385 – 8.
- Pulido, A.; Linares, M.; Castañeda, R; Gutiérrez, C.; Aranda, M. y Rueda, M. 2011. Análisis retrospectivo (2009-2010) de las alteraciones dermatológicas, óticas y oftalmológicas con diagnóstico clínico presuntivo de micosis en caninos y felinos. *Universitas Scientiarum*. 16 (3): 272 – 281.
- Rivas, A. 2011. Aspectos Zoonóticos de la Dermatofitosis Canina y Felina. *Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado de Lara*. 1 (2): 29 - 30.
- Schaufuss, P. y Steller, U. 2003. Haemolytic activities of *Trichophyton* species. *Med Mycol*: 41(1): 511-516.
- Scherk, M. y Center, S. 2007. Hepatopatías tóxicas, metabólicas, infecciosas y neoplásicas. En: *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Vol. 2., Cap. 230. Sexta edición. Editorial Elsevier. España. p. 1464 – 1473.
- Sumano, H. y Ocampo, L. 2006. Antimicóticos. En: *Farmacología Veterinaria*. Cap. 19. Tercera edición. Editorial McGraw Hill. México. p. 350 – 354.

- Van, J. 1984. Ketoconazole: Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. *Pharmacotherapy*. 4 (6): 343–373.
- Villegas, S.; Duque, C.; Chavarriaga, C. y Suárez, A. 2010. Análisis retrospectivo de los registros clínicos del Centro de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES 2004-2009. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*. 5 (2): 61 – 68.
- Willemse, A. y Wisselink. 1990. Pelo, piel y uñas. Cap. 15, en *Anamnesis y exploración corporal de pequeños animales*. Ed. Rijnberk A. y Vries, H. pag. 188.

IX. ANEXOS

Anexo 1. HOJA DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE

DATOS

Nombre: _____ Sexo: _____ Edad: _____
 Raza: _____ Peso Vivo: _____
 Nombre: _____ Email/teléfono: _____
 Dirección: _____

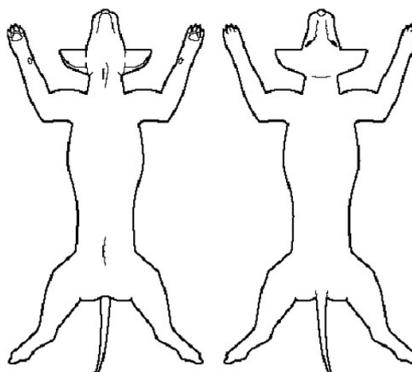
ANAMNESIS

Aparición:
 Prurito: Descamación:.....
 Olor: Pigmentación:.....
 Alojamiento: Material:
 Alimento:
 Problema en otros:

Enfermedades previas:
 Tratamientos:

EXAMEN CORPORAL:

Modelo ventral /dorsal del perro



Pelaje:
 Lesiones:
 Distribución:

Tomado de: Willemse, A. y Wisselink. 1990. Pelo, piel y uñas. Cap. 15, en Anamnesis y exploración corporal de pequeños animales. Ed.Rijnberk A. y Vries, H. pag. 188.

Anexo 2. DIAGNÓSTICO DE DERMATOFITOSIS

EXAMEN: Observación directa de hongos

ÁREA DE RASPADO:

MÉTODO: Observación directa con hidróxido de potasio (KOH)

RESULTADOS:

Positivo

Negativo

Observaciones:

TRATAMIENTO

Anexo 3. DETERMINACIÓN DE HEPATOTOXICIDAD**MEDICIÓN DE LAS TRANSAMINASAS ALT Y AST**

	Día 0	Día 10	Día 20
FECHAS			
ALT (U/L)			
AST (U/L)			

**Anexo 4. VALORES REFERENCIALES DE TRANSAMINASAS
HEPÁTICAS EN *Canis familiaris***

	MÍNIMO	MÁXIMO	UNIDAD
Alanin aminotransferasa (ALT)	19	47	UI/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	15	36	UI/L

Tomado de: Camps J. Intervalos de referencia para los valores sanguíneos en perros y gatos. Pág. 5. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/jcamps/jcampsactpro/jcampsactpro_109.pdf