

Estudio prospectivo descriptivo de dermatopatías en caninos tratados mediante la medicina biorreguladora de sistemas (MBrS) en el centro veterinario Juan Carlos Builes desde enero a junio de 2018

Trabajo de grado para optar por el título de Medicina Veterinaria

Johana Patricia Morales Vásquez

**Asesor
Brayan Alexander Fonseca Martínez
MV Msc**

**Corporación Universitaria Lasallista.
Facultad de ciencias administrativas y agropecuarias
Medicina Veterinaria
Caldas-Antioquia
2018**

Agradecimientos

Es mi anhelo dedicar este trabajo de investigación, primordialmente a Dios que todos los días me ha brindado ese conocimiento y ha fortalecido mi camino para alcanzar las metas que me he propuesto

A mis padres que son la inspiración y el apoyo más importante en mi vida, gracias al sacrificio pude culminar mi carrera. Y sin duda a mis hermanos que fueron el soporte a lo largo de mi caminar.

A mi novio quiero agradecerle por ser el pilar fundamental en todo este lindo proceso, gracias por su amor, por creer en mí y por siempre caminar conmigo.

Gracias al Dr Juan Carlos Builes por darme la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos y por su acompañamiento durante mis prácticas.

Contenido

Resumen.....	7
Introducción	9
Objetivos.....	13
General.....	13
Específicos	13
Metodología.....	14
Marco teórico	19
Introducción de la piel	19
Funciones de la piel	19
Anatomía de la piel	20
Epidermis:.....	20
Dermis:.....	23
Hipodermis: (subcutis)	28
Sistema inmune	30
Etiología.....	35
Dermatopatías bacterianas	35
Pioderma de superficie	36
Piodermas superficiales	36
Piodermas profundos	37
Dermatopatías fúngicas	37
Dermatofitosis	38
Dermatitis por Malassezia	38
Dermatitis por Aspergillus.....	39
Candidiasis	39
Dermatopatías por Parásitos	40
Demodicosis canina.....	40
Trastornos de hipersensibilidad.....	41
Dermatopatías autoinmunes	41
Enfermedades autoinmunes	42
Enfermedades endocrinas y metabólicas.....	43
Hipotiroidismo	44
Hiperadrenocorticismismo	44
Epidemiología	46
Fisiopatología.....	47
Lesiones dermatológicas	49
Lesiones primarias	50
Lesiones secundarias.....	51
Diagnóstico	55
Medicina biorreguladora de sistemas (MBrS)	57
Introducción	57
Detoxificación o despolimerización de la matriz extracelular	58
Inmunomodulación.....	60

Soporte celular y de órganos.....	61
Tratamiento biorregulador	62
Detoxificación básica.....	63
Detoxificación profunda	66
Imunorregulación	69
Ozonoterapia	73
Introducción	73
Mecanismos de acción del ozono en enfermedades de piel.....	74
Efecto antimicrobiano.....	74
Efecto antioxidante	75
Efecto inmunorregulador.....	76
Uso de probióticos.....	80
Funcionamiento de los probióticos.....	80
Resultados.....	83
Discusión.....	90
Conclusiones	94
Referencias.....	96

Lista de tablas

Tabla 1 Detoxificación básica y profunda.....	62
Tabla 2 Inmunorregulador y soporte celular.....	69

Lista de ilustraciones

Ilustración 1 Capas celulares de la epidermis	22
Ilustración 2 Fases de crecimiento del folículo piloso.....	27
Ilustración 3 Capas de la piel	29
Ilustración 4 Flora intestinal inmunomodulación y/o inmunosupresión.....	33
Ilustración 5 Distribución de las lesiones de piel según su origen.....	50
Ilustración 6 Algoritmo para el diagnóstico del prurito	54
Ilustración 7 Paciente en terapias de nebulización	68
Ilustración 8 Ozonoterapia en un paciente canino	74
Ilustración 9 Efecto inmunorregulador del ozono	78
Ilustración 10 Función de los probióticos con el sistema inmune	81
Ilustración 11 Pacientes que ingresaron a consulta por problemas de piel.....	83
Ilustración 12 Porcentaje de los casos resueltos y no resueltos	84
Ilustración 13 Pacientes que mejoraron y tuvieron terapia convencional.....	85
Ilustración 14 Pacientes que presentaron recurrencias post tratamiento.....	86
Ilustración 15 Frecuencia de razas.....	87
Ilustración 16 Rango de edades.....	88
Ilustración 17 Diagnóstico dermatopatías	89

Resumen

Medicina biorreguladora de sistemas (MBrS) o medicina integrativa anteriormente conocida como homotoxicología, está tomando cada vez más fuerza en el ámbito de la medicina veterinaria como una solución para el manejo de patologías animales en general y ganando importancia ya que en los últimos años se ha notado mejoría en diferentes sistemas orgánicos (piel, digestivo, respiratorio, osteomuscularetc.)

Las dermatopatías en pequeños animales son un reto clínico para el profesional que atiende pequeños animales con énfasis en dermatología, que ya muchos pacientes no responden satisfactoriamente a la terapéutica convencional, o en algunos casos resuelve pero con el tiempo recurre la sintomatología. La MBrS contempla una visión integrativa del paciente y se basa en la autorregulación de los mecanismos fisiológicos que el organismo posee para resolver diferentes noxas. “Se denomina noxa o agente patógeno a todo factor que por defecto, exceso o carencia es capaz de causar daño a un organismo, destruyendo el equilibrio que este mantiene con el medio” (Trigo y Valero, 2004). La MBrS no solo busca la resolución del cuadro clínico, sino que no haya recurrencias del mismo

La MBrS da la oportunidad en cuanto a su uso en la terapéutica veterinaria, debido a su margen de seguridad nos permite utilizarla durante largos periodos de tiempo que va de meses a años sin efectos adversos aparentes a nivel hepático y/o renal, o reacciones visibles durante y después del tratamiento, adicional presenta menor incidencia, en la aparición de reacciones secundarias, nocivas para el organismo.

Por lo tanto el objetivo del presente estudio fue demostrar la efectividad de los casos tratados con la MBrS, y la ozonoterapia, observando su resolución para el tratamiento de dermatopatías en pacientes caninos del Centro Veterinario Juan Carlos Builes R (CVJCB) entre enero y junio de 2018. Se está realizando un análisis de tipo prospectivo en caninos de diferentes razas, edades y sexos que consultaron a partir del período mencionado hasta la fecha y; a que a su vez presentaron signos clínicos asociados a alteraciones de piel.

Palabras clave: ozonoterapia, laserterapia, dermatopatías, homotoxicología, medicina biorreguladora de sistemas

Introducción

Homotoxicología es una ciencia médica creada por el Dr. Hans-Heinrich Reckeweg, físico alemán, que se sustenta en el paradigma médico fisiopatológico (Rodríguez, 2009). Con el objetivo de eliminar las homotoxinas endógenas y exógenas que impiden los procesos de curación de los sistemas biológicos, que posee el organismo como un mecanismo de interacción entre sí para generar una respuesta, sin ocasionar lesión alguna. (Smit, O'Byrne, Brandt, Bianchi y Kuestermann 2009).

El sistema inmunológico utiliza sustancias como las citoquinas y otros mediadores para organizar y dirigir la defensa del organismo, manteniendo el cuerpo en un equilibrio (homeostasis), aclarando lo anterior, el abordaje homotoxicológico de la enfermedad y el tratamiento antihomotóxico ha ganado dominio, no solo en la práctica general sino también en la especialidad médica (Smit et al., 2009).

La medicina biorreguladora de sistemas (MBrS) es una nueva forma de visualizar la medicina veterinaria ya que se enfoca principalmente en el bienestar animal, estimulando el organismo a resolver la inflamación, a través de los propios mecanismos fisiológicos, con el uso de terapias no convencionales como es la ozonoterapia, y MBrS las cuales han impactado positivamente en la gran mayoría de los pacientes con problemas de piel, así mismo las diferentes alteraciones patológicas que se presentan en el centro Veterinario Juan Carlos Builes R.

Los medicamentos de acción biorreguladora están compuestos por sustancias naturales (de origen vegetal, animal o mineral) en dosis bajas (micro dosis). Estos principios activos en dosis bajas tienen efectos protectores celulares que buscan modular

las respuestas biológicas del organismo frente a la inflamación, sin bloquear procesos metabólicos o reacciones fisiológicas del organismo; es así como el presente estudio quiere tabular estadísticamente casos clínicos resueltos y no resueltos desde la MBrS enfocados en la inmunomodulación que se genera en los órganos con capacidad de eliminación de las endotoxinas; estos órganos se conocen como órganos emuntoriales (hígado, riñón, piel, pulmones, pleura y sistema gastroentérico) los cuales juegan un papel fundamental en la resolución de las dermatopatías en caninos. (Comunicación oral con el Dr. Juan Carlos Builes)

El estudio busca identificar la cantidad total de pacientes caninos con problemas dermatológicos entre enero y junio de 2018, para determinar el porcentaje de pacientes que presentan una evolución clínica satisfactoria sin recurrencias y así mismo registrar el porcentaje de los pacientes que no resolvieron su cuadro clínico.

Justificación

La medicina biorreguladora de sistemas (MBrS) presenta un enfoque holístico de la medicina veterinaria, orientado a la resolución de la enfermedad favorecida por los mecanismos fisiológicos de auto regulación que el organismo posee. La perspectiva es diferente ya que se visualiza el organismo como un sistema de redes donde un órgano alterado puede hacer impacto positivo o negativo en otros órganos. “Es así como la población enorme y diversa de microorganismos que viven en la piel y dentro de los tractos respiratorio y digestivo influye directamente en el desarrollo, regulación y función del sistema inmune.” (Tizard y Jones, 2017). Por lo tanto, las dermatopatías caninas y felinas no solo tienen un objetivo terapéutico lineal (manejo terapéutico del pioderma con antibioticoterapia), sino que se apunta hacia órganos diferentes como el intestino, el cual al ser modulado inmunológicamente tiene repercusiones positivas en la piel. Concretando el análisis anterior si se estabiliza inmunológicamente al intestino y tracto respiratorio, la piel mejorará su condición patológica. (Builes, 2018)

El cvjcb tiene una dinámica con terapias no convencionales como el uso de MBrS y ozonoterapia, las cuales han impactado eficazmente en la gran mayoría de los pacientes dermatópatas, los cuales han pasado por diferentes terapias convencionales sin un resultado positivo de las lesiones dermatológicas o mejoran mientras se prescribe el tratamiento, pero recurren con el tiempo.

La decisión de realizar mi trabajo de grado con modalidad práctica empresarial en el centro veterinario Juan Carlos Builes R (cvjcb). Se debe a que actualmente no hay

publicaciones sobre estudios de medicina biorreguladora en veterinaria a nivel nacional siendo este, el primer estudio en identificar el impacto de la medicina biorreguladora de sistemas en el tratamiento de las dermatopatías en caninos

Objetivos

General

Identificar la efectividad de la medicina no convencional en los casos dermatológicos en caninos que ingresaron al centro veterinario Juan Carlos Builes R. entre enero y junio de 2018

Específicos

Proporcionar información sobre el uso de diferentes procedimientos terapéuticos, no convencionales, en el manejo de problemas dermatológicos en caninos

Demostrar evidencias clínicas y médicas de la MBrS como terapéutica no convencional en el tratamiento de las dermatopatías en caninos

Determinar el total de casos resueltos en las dermatopatías de caninos que respondieron satisfactoriamente o no a la terapia no convencional.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo descriptivo donde se obtuvieron datos recopilados de las historias clínicas de los pacientes con problemas dermatológicos que acudieron al Centro Veterinario Juan Carlos Builes en el tiempo transcurrido de enero a junio de 2018. La información obtenida fueron los siguientes factores: Especie, raza, sexo, edad, diagnóstico presuntivo, tratamiento, tiempo de evolución, si presentaron mejoría o no del cuadro clínico o recurrencias durante las terapias.

Se lograron extraer 46 pacientes que ingresaron a consulta por problemas dermatológicos en el tiempo mencionado. Se determinó el promedio de los pacientes que acudieron semanalmente. Se realizó una revisión bibliográfica de libros, revistas y artículos tanto electrónicas como físicas.

El centro veterinario Juan Carlos Builes realiza una dinámica diferente a la medicina convencional donde se apoya en la medicina integrativa o medicina de redes, la cual se fundamenta en el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), sistema con capacidad de sintetizar gran cantidad de células de defensa para generar resolución de la enfermedad (Cesta, 2006), el cual cuenta con una terapéutica diferente que consiste en nebulizaciones semanales con medicamentos biorreguladores y ozonoterapia rectal, las cuales varían su frecuencia dependiendo de la evolución clínica del paciente, oscilando entre 4 y 6 nebulizaciones para cada paciente. La terapia biorreguladora tienen como objetivo principal los siguientes procedimientos:

- ✓ Detoxificación o despolimerización de la matriz extracelular.

- ✓ Inmunomodulación.
- ✓ Soporte celular y de órganos.

La matriz extracelular (MEC) es el microambiente donde se encuentran las diferentes células de los diferentes tejidos, es un complejo proteico que puede cargarse de sustancias y desechos propios del metabolismo celular. Cuando estas sustancias (polímeros) están en la MEC son drenadas por el sistema linfático hacia órganos emuntoriales (hígado riñón) para no saturar dicha matriz; si se llegara a saturar la matriz (polimerización) se superaría el límite fisiológico de drenaje y por lo tanto se presentaría una alteración del metabolismo celular, generando una toxicidad en la matriz, repercutiendo negativamente en la función del órgano. (Builes, 2018)

El grado de toxicidad de la MEC depende del tiempo y evolución de la enfermedad, ya que hay enfermedades que son resueltas porque el organismo tiene la capacidad de auto regulación y el sistema compensa dicha toxicidad generando la resolución del cuadro mórbido de una forma fisiológica sin necesidad de intervenir terapéuticamente en el paciente. Si la toxicidad presente en la MEC es menor a tres meses (evolución del cuadro clínico) el impacto negativo en el metabolismo celular no es tan complejo y la polimerización sería resuelta con mayor facilidad que una polimerización mayor a los tres meses. Por lo tanto, se define si se realiza una detoxificación básica con medicamentos biorreguladores en pacientes con noxas que no superen los tres meses de evolución y se denominará detoxificación profunda al uso de medicamentos biorreguladores que despolimerizar la matriz extracelular en pacientes que presenten un cuadro clínico mayor de tres meses. (Builes, 2018).

La despolimerización de la matriz extracelular se obtiene por medio de medicamentos biorreguladores, capaces de generar una detoxificación básica para pacientes agudos con sintomatología menor a tres meses o una detoxificación profunda en pacientes crónicos cuando presentan sintomatología con un tiempo mayor a tres meses. (Builes, 2018)

La segunda nebulización tiene como enfoque terapéutico inmunomodular y dar soporte celular a órganos. La inmunomodulación se orienta a aumentar la actividad de ciertas células (linfocitos T helper 3) y sustancias propias del metabolismo celular (SPM: specific proresolving mediators) que tienen la capacidad de hacer al sistema inmunológico más competente (inmunocompetencia) para resolver de manera fisiológica la enfermedad. Al realizar una modulación fisiológica de los mecanismos normales de reparación celular se generará un metabolismo celular idóneo para la resolución del cuadro clínico (soporte celular). (Builes, 2018)

Durante el estudio los 46 pacientes se dividieron en dos grupos. En el grupo 1 se tomaron los pacientes que asistieron a las terapias de nebulizaciones y ozonoterapia; se determinó la cantidad de pacientes que mejoraron y no mejoraron y/o presentaron recurrencias. En el grupo 2 se tomaron los pacientes que no asistieron a las terapias donde se determinó el número de pacientes que mejoraron y no mejoraron y/o presentaron recurrencias.

Se realizaron diferentes preguntas a los propietarios, a saber:

- ¿Asistió a terapias?
- ¿Cuántas terapias se le realizó a su mascota?

- ¿Le han hecho tratamiento convencional?
- ¿Ha tenido recurrencia?
- ¿Cómo califica de 1-5 la medicina biorreguladora? (siendo 1 deficiente y 5 muy buena).

Los datos fueron tabulados en Excel® de Microsoft Office y los resultados fueron analizados a través de gráficas.

El patrón de evaluación para definir la mejoría completa del cuadro clínico fue realizado por valoración clínica de cada paciente, al cual se les realizó un examen clínico orientado a problemas (ECOP) donde se evidenciaba la presencia o no de signos dermatológicos características de un paciente dermatópata. La presencia de signos clínicos varía según cada paciente donde el signo más predominante era el prurito, el cual se considera uno de los factores determinante para definir la mejoría del dermatópata; si el animal continuaba con prurito no se consideraba paciente clínicamente sano, si el animal no continuaba con prurito se consideraba paciente clínicamente sano.

Se encontraron diferentes hallazgos clínicos en cada paciente que lo definían como dermatópata (foliculitis, collarín epidérmico, disqueratosis, xerodermia entre otros) según la noxa idiosincrática. Las lesiones deberían desaparecer y no recurrir para considerarlo un cuadro clínico resuelto; el hecho de presentar recurrencia después del tratamiento instaurado se denomina paciente recurrente, no se define un tiempo específico para reconocerlo como recurrente porque no hace parte del enfoque de este trabajo ya que hay demasiadas variables a tener presente.

Finalmente es importante definir que la ozonoterapia hace parte de la dinámica de los procedimientos realizados en el centro veterinario Juan Carlos Builes R y se realiza conjuntamente con los procesos de la medicina biorreguladora de sistemas; generalmente se instauran terapias semanales durante cuatro semanas las cuales varían según la evolución de cada paciente. El procedimiento más frecuente es la ozonoterapia rectal y en menor proporción se realiza terapia local (bolsa), infiltración perilesional y sueroterapia.

Marco teórico

Introducción de la piel

La piel es el órgano más grande y más visible del cuerpo, es la barrera anatómica y fisiológica entre el animal y el medio ambiente. Entender la estructura y función de la piel facilita la comprensión de los mecanismos patológicos asociados con enfermedades de la piel. (Scott et al., 2001). “La piel, el pelo y el subcutis de un perro recién nacido representan 24% de su peso corporal; en el momento de la madurez, estas estructuras representan aproximadamente el 12% del peso corporal”. (Muller y Kirk’s, 2011).

Funciones de la piel

La piel es una barrera envolvente cuya función es hacer posible un ambiente interno para todos los demás órganos, manteniendo una barrera eficaz contra la pérdida de agua, electrolitos y macromoléculas, brinda protección del medio ambiente frente a agentes perjudiciales externos, físicos, químicos y microbiológicos. La piel juega un papel importante en la regulación de la temperatura corporal a través de su soporte del pelo, regulación del suministro sanguíneo cutáneo, y la función de la glándula sudorípara, además la piel es un reservorio de agua, electrolitos, vitaminas, grasas, hidratos de carbono, proteínas y otros materiales. La piel tiene la capacidad inmunoreguladora a través de los queratinocitos, células de Langerhans y linfocitos, para proteger contra el desarrollo de neoplasias cutáneas y de infecciones persistentes. También tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas proporcionada por lípidos, ácidos orgánicos,

lisozimas y péptidos antimicrobianos, actúa como percepción sensorial para el tacto, presión, dolor, prurito, calor y frío y producción de vitamina C. (Freeman y Michel, 2001)

Anatomía de la piel

Epidermis:

Es la capa externa de la piel, se compone de múltiples capas de células definidas por posición, forma, polaridad, morfología, y el estado de diferenciación de los queratinocitos. Son cuatro tipos de células distintas dentro de la epidermis: **Queratinocitos** (corresponde 85% de las células epidérmicas), **Melanocitos** (5%), **células de Langerhans** (3% a 8%) y **células de Merkel** (2%). Para fines de identificación, ciertas áreas de la epidermis se clasifican como capas y se nombran, desde el interior al exterior, estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato córneo, como se observan en la ilustración 1. (Scott et al, 2001).

Estrato basal

El estrato basal son líneas de células cilíndricas a cuboides que separa la epidermis de la dermis. La mayoría de estas células son queratinocitos, algunas poblaciones sirven principalmente para anclar la epidermis, otras sirven como función reparadora (célula madre) y proliferación. La queratinización es una serie compleja de cambios metabólicos y morfológicos. Las células del estrato basal contienen filamentos de queratina K5 y K14 que se unen a las células vecinas a través de desmosomas y a la zona de la membrana basal en hemidesmosomas. Los desmosomas son la principal unión de adhesión celular del epitelio, proporciona un ancla para filamentos intermedios y también ancla las células adyacentes juntas, para estabilizar la estructura de la

epidermis. Los hemidesmosomas son complejos de unión distribuidos a lo largo del aspecto interno de los queratinocitos. Su papel principal es la adherencia epidérmica-dérmica. Las integrinas son una gran familia de receptores adhesivos de superficie celular, estas glicoproteínas de la superficie celular son importantes en las interacciones célula-matriz y también actúan como señal de los compartimentos intracelulares y extracelulares. (Lambers, et al, 2006). (Ilustración 2).

Estrato espinoso

El estrato espinoso se vuelve mucho más grueso en las almohadillas de las patas, el plano nasal y la mucosa cutánea, donde ocasionalmente puede acercarse a 20 capas de células. La forma de los queratinocitos es aplanada. El citoesqueleto de los queratinocitos consta de tres tipos de filamentos citoplásmicos: citoqueratina, actina y microtúbulos (tubulina). Estos filamentos funcionan en la orientación, polarización, clasificación de orgánulos, motilidad, cambio de forma, señal y resiliencia estructural de los queratinocitos. (Lambers, et al, 2006).

Estrato granuloso

El estrato granuloso puede tener de cuatro a ocho células de espesor, las células son aplanadas. Los gránulos de queratohialina están compuestos de profilagrina filamentos de queratina y loricina, la liberación de gránulos de queratohialina es seguido por su calcio dependiente división en monómeros de filagrina que funcionan para agregar, empaquetar y alinear los filamentos de queratina en macrofilamentos. Filagrín los productos de degradación incluyen ácido urocánico pirrolidona, y ácido carboxílico. Estos son importantes para el estrato normal, la hidratación de la córnea y también ayudan a

filtrar la radiación UV. Loricrin es una proteína rica en cistina sintetizada en el estrato granuloso en asociación con gránulos de queratohialina. Está involucrado en filamentos de queratina vinculantes juntos en el corneocito y el anclaje a la envoltura reticulada. (Muller y Kirk's, 2011).

Estrato corneo

El estrato córneo es la capa externa de la piel de diferenciación terminal de queratinocitos que se eliminan constantemente, es una zona de múltiples capas de corneocitos suspendidos en una matriz extracelular. Esta capa, consiste de células eosinófilas anucleares aplanadas (corneocitos), es más gruesa, los corneocitos contienen una variedad de humectantes y protectores solares naturales que se sintetizan de las proteínas y juegan un papel importante en las funciones protectoras de la piel. (Muller y Kirk's, 2011).

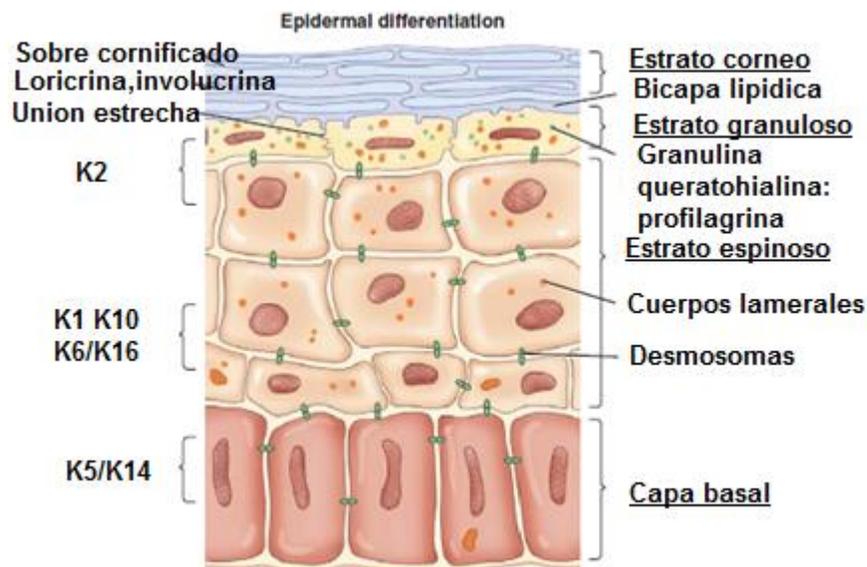


Ilustración 1 Capas celulares de la epidermis

Fuente. (Muller y Kirk's, (2011)

Dermis:

Es una parte integral del tejido conectivo del cuerpo de origen mesodérmico. Es un sistema compuesto de fibras insolubles y polímeros solubles. Estas fibras insolubles son colágenos y elastina, y las principales macromoléculas solubles son proteoglicanos y ácido hialurónico, también contiene los apéndices epidérmicos, músculo piloerector, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios.

La dermis representa la mayor parte de la resistencia a la tracción y elasticidad de la piel; está involucrado en la regulación del crecimiento celular, proliferación, adhesión, migración, diferenciación, y modulación de la cicatrización, la estructura y función de la epidermis. (Jia, et al, 2008).

Componentes de la dermis***Fibras***

Las fibras dérmicas están formadas por fibroblastos y compuestas por colágeno, retícula y elastina. El colágeno es una familia de moléculas relacionadas cuyas diversas funciones biológicas incluyen la morfogénesis, la reparación de tejidos, adhesión celular, migración celular, quimiotaxis y agregación de plaquetas. (Goldsmith, 1991)

Células

La dermis está escasamente poblada de células, los fibroblastos y los dendrocitos dérmicos están presentes en todas partes. Los dendrocitos dérmicos son predominantemente antígenos perivasculares. En perros, son CD1, CD11, CD18, CD45, ICAM-1 y MHC clase II positivos. También son CD4 y CD90 (Thy-1) positivo. Los melanocitos se pueden ver cerca de la dermis superficial y vasos sanguíneos,

especialmente en perros de piel oscura. Los mastocitos son más abundantes alrededor de la dermis superficial, vasos sanguíneos y apéndices. En perros, numerosos mastocitos pueden ser más altos en la piel desde el pabellón auricular. Otras células que ocasionalmente se ven en números muy pequeños en la piel canina normal incluyen neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Linfocitos en la piel normal son las células T (CD3 +), y más comúnmente receptor α / β positivo que receptor γ / δ positivo. (Cannon, et al, 1998).

Vasos sanguíneos

El flujo sanguíneo en la piel tiene una gran importancia en lo que refiere a la termorregulación, la irrigación de la piel se da por los vasos perforantes del tejido graso subcutáneo y musculo, y se forman tres plexos vasculares intercomunicados (Fogel y Manzuc, 2009)

- Plexo vascular profundo
- Plexo vascular medio
- Plexo vascular superficial

Vasos linfáticos

Controlan la microcirculación de la piel entre sus funciones esta: drenar el exceso de materiales del desgaste diario de la piel, se encarga del retorno de proteínas y células de los tejidos, al torrente sanguíneo, une la piel con los ganglios linfáticos regionales, y retira materiales que hayan penetrado la piel. (Paterson, 2009)

Nervios

Existen tres tipos de terminaciones nerviosas, las terminaciones nerviosas libres las cuales son responsables de la sensibilidad (temperatura, prurito y dolor), las terminaciones nerviosas en folículo piloso las cuales tienen como función la mecanorrecepción y las terminaciones encapsuladas las cuales son responsables de la sensibilidad táctil, la sensibilidad de la presión, vibración, frío y calor. (Fogel y Manzuc, 2009)

Anexos de la piel

Folículos pilosos

El tallo del cabello está dividido en médula, corteza y cutícula. La médula, la región más interna del cabello, se compone de hileras longitudinales de células cuboidales, o células aplanadas de arriba abajo. La corteza, la capa intermedia, consiste en completamente células cornificadas. Estas celdas contienen el pigmento que le da al cabello su color. El pigmento también puede estar presente en médula, pero allí tiene poca influencia en el color del cabello. La cutícula, la más externa capa del cabello, está formada por células planas, cornificadas y anucleares. En general, consiste en de dos a cinco grandes pelos primarios rodeados por grupos de pelos secundarios más pequeños. Cada cabello primario tiene glándulas sebáceas y sudoríparas y un músculo piloerector, los pelos secundarios pueden estar acompañados solo por glándulas sebáceas. Los grandes folículos pilosos producen pelos grandes. Para fines descriptivos, el folículo anágeno del cabello se divide en estos tres segmentos anatómicos: infundíbulo, o región

pilosebácea, el istmo y el segmento interior. Los folículos pilosos experimentan un ciclo de crecimiento

El folículo anágeno del cabello se extiende a la dermis profunda ya menudo en la subcutis. Anagen se ha dividido en siete etapas: etapa I, crecimiento de papila dérmica; etapa II, células de matriz envuelve la papila dérmica y comienza la diferenciación; Etapa III, las células de matriz de bulbo muestran diferenciación en todos los componentes foliculares; etapa IV, los melanocitos de la matriz se reactivan; etapa V, cabello emerge y desaloja el pelo telogen; Etapa VI, nuevo cabello emerge de la superficie de la piel; y etapa VII, crecimiento.

El folículo capilar de catagen se caracteriza por la retracción hacia la superficie de glándulas sebáceas. La ruta del TGF- β está involucrada en la inducción de catágeno, y las caspasas desempeñan papeles esenciales en la ejecución de la apoptosis.

El folículo piloso telógeno se reduce a aproximadamente un tercio de su longitud anterior y se caracteriza por la pequeña papila dérmica. Exogen es el término aplicado al desprendimiento del cabello de su folículo. (Muller y Kirk's, 2011)

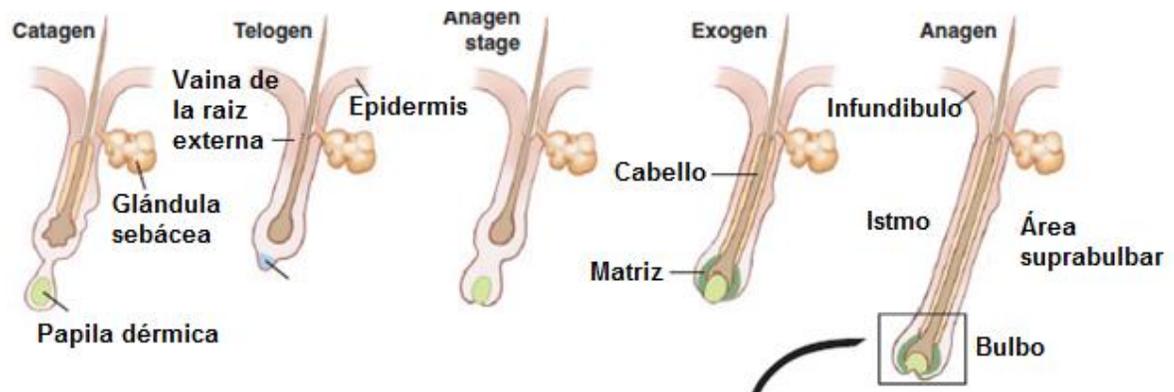


Ilustración 2 Fases de crecimiento del folículo piloso

Fuente. (Muller y Kirk's, (2011)

Glándulas de la piel

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas (holocrinas) son alveolares simples o ramificadas glándulas distribuidas en toda la piel de los mamíferos. Las glándulas sebáceas son más grandes, numerosas. Se encuentran en las uniones mucocutánea, en espacios interdigitales, a nivel dorsal del cuello y la grupa, y en la cola (glándula supracaudal). La secreción oleosa (sebo) producida por las glándulas sebáceas tiende a mantener la piel suave y flexible formando una superficie emulsión que se extiende sobre la superficie del estrato córneo para retener la humedad y así mantener una hidratación adecuada.

(DeBoer, Griffin 2001)

Glándulas sudoríparas (epitrichial)

Las glándulas sudoríparas epitrichiales generalmente están enrolladas y son saculares o tubular y se distribuyen a lo largo de todo el pelo. No están presentes en las

almohadillas de las patas o Planos nasales. Las glándulas sudoríparas epitrichial son más grandes y más numerosos cerca uniones mucocutáneas, en espacios interdigitales, y a nivel dorsal del cuello y grupa. (Olivry, et al, 2010)

Glándulas sudoríparas (atrichial)

Las glándulas sudoríparas atriales (merocrinas) se encuentran solo en las almohadillas de las patas. Estas glándulas son pequeñas y fuertemente enrolladas, y están localizados en la dermis profunda y subcutis de las almohadillas de las patas. (Sala et al, 2010).

Hipodermis: (subcutis)

Es la capa más profunda y gruesa de la piel, de origen mesenquimal. Sin embargo, por razones funcionales, no hay subcutis en algunas áreas (por ejemplo, labio, mejilla, párpado, oreja externa, ano). El subcutis funciona como reserva de energía, termogénesis y aislamiento, como relleno protector y soporte, y en el mantenimiento de los contornos de la superficie. También es importante como un depósito de esteroides así como metabolismo de los esteroides y producción de estrógeno. (Muller y Kirk's, 2011). (Ilustración 1)

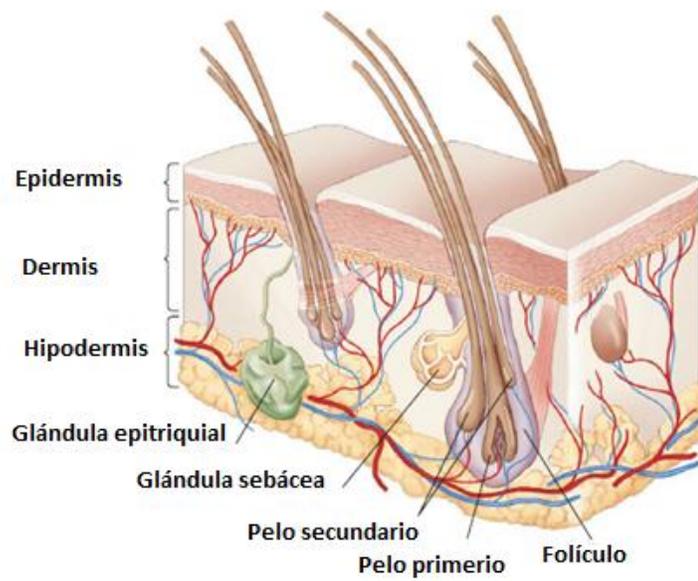


Ilustración 3 Capas de la piel

Fuente. (Muller y Kirk's, (2011)

Sistema inmune

El sistema inmune se divide tradicionalmente en inmunidad innata e Inmunidad adaptativa. El sistema inmune innato incluye barreras físicas tales como la piel o el intestino; sustancias protectoras tales como moco, enzimas o péptidos antimicrobianos; proteínas solubles tales como complemento; y células fagocíticas tales como macrófagos, neutrófilos y eosinófilos. Muchas células ubicadas cerca de las superficies del cuerpo poseen receptores de reconocimiento de patrones denominados Toll-like receptores (TLR) que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Los PAMP incluyen peptidoglicanos, lipopolisacáridos (LPS), glicolípidos y carbohidratos ricos en manano. TLR se encuentran en macrófagos, eosinófilos, mastocitos, células dendríticas y células epiteliales. El sistema inmune adaptativo es altamente específico y de memoria. (Montrone et al, 2009). De este modo como mencionábamos anteriormente, la medicina biorreguladora de sistemas presenta tres objetivos fundamentales para resolver de manera fisiológica dicha patología, es así como la inmunomodulación se enfoca en estimular aquellas células que tienen la capacidad de resolver la enfermedad de manera fisiológica, los fármacos reguladores de la inflamación (IRD), no bloquean el proceso enzimático dentro de la cascada inflamatoria. Los IRD tienen un efecto regulador. (Smit et al., 2009).

La piel se ve como un órgano inmune que juega un papel en la inducción y el mantenimiento de la respuesta inmune, que puede ser beneficioso o perjudicial. Los componentes específicos incluyen células de Langerhans epidérmicas, dendríticas

dérmicos, queratinocitos, linfocitos T, mastocitos y el endotelio de vénulas poscapilares. Varias citoquinas, complemento e inmunoglobulinas IgA, IgG, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2c, IgM y IgE se encuentran en la capa de emulsión y contribuyen a la función inmunológica de la piel. (Yager, 1993). El microbiota normal de la piel también contribuye a los mecanismos de defensa de la piel. Las bacterias se encuentran en la epidermis superficial y el infundíbulo de los folículos capilares, donde el sudor y el sebo proporcionan nutrientes. (Scott, 1992).

El sistema inmune de la piel es un componente activo del sistema inmune general que tiene la capacidad de autorregulación frente a factores ambientales como alérgenos, microorganismos como bacterias, virus, hongos y parásitos. Sin embargo, en algunos pacientes no se tiene una resolución total de la enfermedad, manifestando recurrencias. Esto debido a que muchos factores están involucrados en la presentación clínica de los problemas dermatológicos; es así como una alteración interna puede ser un factor importante para la presentación de problemas en piel. Las alteraciones en la composición de la microbiota (disbiosis) permiten el desarrollo de enfermedades en perros que incluyen alergias respiratorias, dermatitis atópica, y enfermedad inflamatoria intestinal.(Tizard y Jones, 2017). por consiguiente el sistema inmunológico juega un papel importante en la resolución de las enfermedades, sin embargo para que funcione de manera eficaz, debe estar en un ambiente celular adecuado, esto se logra despolimerizando la matriz extracelular con medicamentos antihomotóxicos, que dependiendo la cronicidad de la enfermedad a tratar se utiliza una detoxificación básica o profunda, otro objetivo terapéutico para resolver los problemas de piel, está enfocado

en mantener un equilibrio de la microbiota intestinal con el uso de probióticos, ya que al modular y estabilizar el intestino, la piel mejorara su cuadro clínico, debido a la enorme relación del sistema tegumentario, digestivo y respiratorio. En un cuerpo animal, al menos, la mitad de todas las células son microbianas. Estos microbios liberan una mezcla compleja de metabolitos, vitaminas y nutrientes que influyen en el desarrollo y función del sistema inmunológico. (Tizard y Jones, 2017). Ilustración 4

El sistema reticuloendotelial (RES), se divide en órganos linfoides primarios y secundarios. Los órganos primarios se refieren a la ubicación del origen de las células RES: la médula ósea y el timo. Los órganos linfoides secundarios se refieren a la ubicación donde realmente actúan las células RES. esto incluye el tejido linfático encapsulado (nódulos linfáticos), el bazo y el tejido linfático asociado a la mucosa (MALT), principalmente dividido en una parte gastrointestinal (tejido linfático asociado al intestino: GALT) y una parte respiratoria (BALT: tejido linfoide asociado a los bronquios) proporciona una visión general del tejido RES. (Smit, et al, 2009)

Estos sistemas están íntimamente relacionados a través del sistema MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), Aproximadamente la mitad de los linfocitos del sistema inmune están en el sistema (MALT). Con cuya capacidad de sintetizar gran cantidad de células de defensa para generar resolución de la enfermedad. (Cesta, 2006). MALT está situado a lo largo de las superficies de todos los tejidos de la mucosa. Sus representantes más conocidos son tejido linfoide asociado a intestino (GALT), tejido linfoide asociado a nasofaringe (NALT), y tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT); sin embargo,

también se han descrito el tejido linfoide asociado a conjuntiva (CALT), tejido linfoide asociado a piel (SALT), tejido linfoide asociado a conducto lagrimal (LDALT), tejido linfoide asociado a laringe (LALT) y tejido linfoide asociado al conducto salival (DALT). La principal función de MALT es producir y secretar IgA a través de las superficies de mucosa en reacciones dependientes de Th2 específicas de antígeno. (Gormley et al., 1998; Kiyono y Fukuyama, 2004). Aunque los sitios MALT están anatómicamente separados, están funcionalmente conectados en lo que se ha denominado el "sistema inmune mucosal común" para que la presentación del antígeno y la activación de las células B en uno sitio de la mucosa puede dar lugar a la secreción de IgA en los sitios de la mucosa de diferentes órganos. (Bienenstock, McDermott, & Clancy 1999).

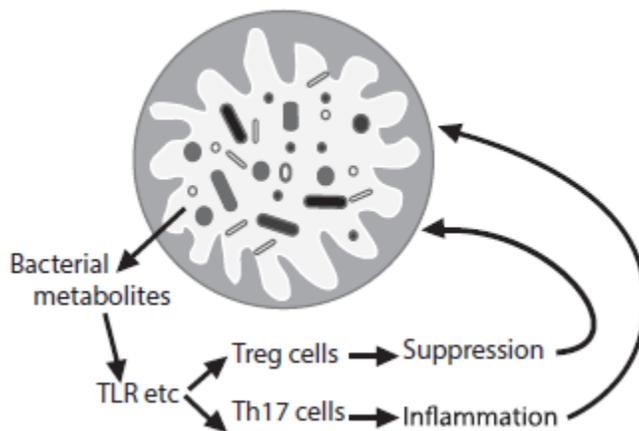


Ilustración 4 Flora intestinal inmunomodulación y/o inmunosupresión

Fuente (Tizard y Jones, 2017)

Los productos y nutrientes microbianos pasan a través de la pared intestinal y regulan el desarrollo y actividades del sistema inmune manteniendo un equilibrio entre Células Treg inmunosupresoras y células Th17 proinflamatorias. Si la composición de la microbiota y cambios en la disbiosis, este equilibrio puede ser interrumpido y los animales pueden estar predispuestos para desarrollar enfermedades inflamatorias y alérgicas. (Tizard y Jones, 2017).

Etiología

Las enfermedades de la piel a menudo se caracterizan por una etiología multifacética con posibles contribuciones provenientes de la genética del anfitrión, integridad de la barrera de la piel, sistema inmune y componentes inflamatorios, que puede ser exacerbado por la exposición ambiental y prácticas de higiene varios factores pueden contribuir a la inflamación cutánea y el prurito. La estrategia terapéutica debe centrarse en el control de los factores que pueden identificarse; estos incluyen infestaciones parasitarias, infección bacteriana, fúngica e hipersensibilidad alimentaria. Las dermatopatías caninas son alteraciones cutáneas de origen multifactorial la predisposición genética, la hiperreactividad inmunológica, una barrera cutánea defectuosa y los factores ambientales juegan un papel en su patogénesis. (Muller y Kirk's, 2011). El prurito es regulado por un gran número de neurotransmisores que transmiten la información entre la piel, sistema nervioso, sistema endocrino y el sistema inmunitario" (Bloom, 2013).

Dermatopatías bacterianas

Frecuentemente los piodermas se clasifican de acuerdo a la profundidad de la infección bacteriana, como superficiales y profundas. Estos piodermas son típicamente exudativos y las lesiones incluyen pápulas, pústulas, escamas y costras. Mientras que el pioderma profundo incluye hemorragias, nódulos, úlceras, y costras. (Muller y Kirk's, 2011).

Pioderma de superficie

Dermatitis aguda húmeda

También llamada dermatitis piodérmica, hot spot, o parche caliente. Lesión autoinducida por mordisqueo. Secundario a alergias como la pulga. Su localización suele ser en zona lumbar o dorsal, muslos laterales, cuello y mejillas. Caracterizado por áreas redondas con eritema, alopecia, exudado, erosión y excoriación. (Rodríguez y Manzuca, 2013)

Pioderma de los pliegues cutáneos o Intertrigo

El intertrigo es consecuencia de una predisposición anatómica con infección bacteriana secundaria. Las lesiones se presentan en zonas de los pliegues poco aireados como zonas facial y labial, interdigital, vulvar, y cola. Predisposición racial: Shar pei chino, perros braquicéfalos. Entre otros

Pioderma mucocutánea

Afecta a la epidermis, aunque son poco frecuentes su presencia en labios y piel perioral. Este pioderma puede coexistir con un intertrigo labial, por lo que suelen ser recidivantes. Predisposición racial: razas dolicocefalas principalmente, Pastor alemán. (Gross, et al, 2005)

Piodermas superficiales

Se localizan en la epidermis y el epitelio del folículo piloso. El *staphylococcus pseudointermedius* es el principal agente patógeno (Muller y Kirk's, 2011).

Impétigo

Es de incidencia frecuente en el cachorro muy joven, antes de alcanzar la pubertad. Su cuadro clínico está caracterizado por presencia de pústulas y tienen preferencia de localización de zonas del cuerpo como abdomen y axilas. Las pústulas se rompen dejando costra o collarete epidérmico. Existe el impétigo del cachorro que se presenta en animales de 2 semanas a 4 meses de edad, y se debe diferenciar del impétigo ampollar del perro adulto que suele presentarse en enfermedades como distemper canino o hiperadrenocorticismos. (Scott, et al, 2008)

Foliculitis bacteriana superficial

Muchas de las lesiones se observan en las zonas de escaso pelaje del vientre, la ingle y axila. Causas predisponentes alergias, displasias foliculares, alteración de la queratinización, endocrinopatías, ectoparásitos entre otros.

Piodermas profundos

Furunculosis acral

Es el resultado de folículos infectados a profundidad, que se rompe dentro de la dermis, en la furunculosis son comunes las infecciones mixtas, pero inicialmente puede ser debido a *S. intermedius* y en ciertos casos *Pseudomona spp.* (Paterson, 2009)

Dermatopatías fúngicas

Los hongos deben superar varios obstáculos para colonizar la piel. Factores como la luz ultravioleta, la humedad y la temperatura afectan la supervivencia de esporas en el ambiente. Una vez en contacto con la piel, las esporas deben germinar y penetrar en

los tallos del cabello o estrato córneo antes de su eliminación por descamación. También deben competir con la flora de la piel normal. (Muller y Kirk's, 2011)

Dermatofitosis

Los dermatofitos que más frecuentemente infectan a los animales son *Microsporum* y *Trichophyton*. En general, *M. canis* es la causa más común de dermatofitosis en perros. Los dermatofitos se transmiten por contacto con el cabello infectado y escamas o elementos fúngicos en animales, en el medio ambiente, o en fómites peines, cepillos, cortaúñas, ropa de cama, transporte, jaulas entre otros. *Trichophyton spp.* Las infecciones generalmente se adquieren directa o indirectamente por exposición a huéspedes reservorios típicos. El signo clínico más consistente es único o parches circulares de alopecia multifocales. El prurito generalmente es mínimo o ausente; sin embargo, ocasionalmente se marca y, cuando está presente, sugiere ectoparasitismo o alergia concurrente. (Scott, et al, 2001)

Dermatitis por Malassezia

Malassezia comprende especies de levaduras comensales que comúnmente colonizar las capas superficiales de la epidermis. *Malassezia pachydermatis* (que también se conoce con los nombres de *Malassezia canis*, *Pityrosporum pachydermatis* y *Pityrosporum canis*). La predisposición genética parece ser importante porque ciertas razas, especialmente West Highland white terrier, basset hound, cocker spaniel, shih tzu, Setter inglés, caniche, boxeador, Cavalier king charles spaniel, pastor alemán y perros salchicha. Se dice comúnmente que la dermatitis por Malassezia en perros es generalmente secundario a un trastorno de la piel en curso, predominantemente

enfermedades de hipersensibilidad (especialmente atopia), defectos de la queratinización ("seborrea"), pioderma bacteriana recurrente y enfermedades endocrinas (especialmente hipotiroidismo). Las lesiones pueden ser localizadas o generalizadas. Áreas comúnmente afectadas incluyen labios, canales auditivos, axilas, zona ventral del cuello, área medial de los muslos, área interdigital, área perianal. El prurito es un signo importante y prácticamente constante. Perros con enfermedad de la piel generalizada (eritrodermia exfoliativa) son eritematosas, grasoso o ceroso, escamoso. A menudo tienen un olor ofensivo. Los casos crónicos pueden tener marcada liquenificación e hiperpigmentación. (Nardoni, Mancianti, Corazza, y Rum, 2004).

Dermatitis por *Aspergillus*

Aspergillus spp. Son hongos ubicuos, *Aspergillus fumigatus* es la especie más común que se encuentra en la aspergilosis nasal. En perros, dolicocefálico y las razas mesocefálicas tienen un mayor riesgo de aspergilosis nasal, pero no hay predilección aparente por edad o sexo. Inflamación, despigmentación, ulceración y formación de costras nasales externas y, ocasionalmente, el plano nasal puede ser visible secundario a secreción nasal. (Muller y Kirk's, 2011).

Candidiasis

Candida spp. Las levaduras son hongos dimórficos en la familia *Cryptococcaceae*. La fase de levadura de *Candida* son habitantes normales de la mucosa digestiva, respiratoria superior y genital de mamíferos. *Candida spp.*, especialmente *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, están aisladas de las orejas, la nariz, la cavidad oral, y ano de perros. *Candida* causa infecciones oportunistas de la piel, áreas mucocutáneas,

canal auditivo externo y garras. Factores que alteran la microflora normal (terapia antibiótica prolongada), alteración de las barreras cutáneas o mucosas normales (maceración, quemaduras, catéteres permanentes), estados de enfermedad inmunosupresora (diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo, hipotiroidismo, infección viral, cáncer, defectos inmunológicos hereditarios) o terapias inmunosupresoras con medicamentos que predispone a algunos animales a la candidiasis. (Muller y Kirk's, 2011).

Dermatopatías por Parásitos

La preocupación dermatológica más seria ocurre cuando la dermatosis producida por parásitos que viven en la piel produce irritación y sensibilización. Algunos parásitos (ácaros *Cheyletiella* y piojos masticadores) viven en la piel, Otros parásitos (pulgas, piojos chupadores y garrapatas) viven en la piel, pero periódicamente penetran en su superficie para extraer alimento de sangre y fluidos tisulares. Todavía otros parásitos (ácaros democócticos y sarcópticos) viven dentro de la piel produciendo reacción en piel a, pero generalmente incluye inflamación, edema, la toxina o los productos excretores del parásito. Estas secreciones a menudo son alergénicas y causa picazón y sensación de ardor. (Scott, et al 1995)

Demodicosis canina

Es una enfermedad parasitaria inflamatoria de los perros. Se caracteriza por la presencia de numerosos ácaros en la piel. Es una enfermedad parasitaria inflamatoria. La proliferación inicial de ácaros puede deberse a un trastorno genético que se presenta en perros jóvenes entre 2 a 10 meses de edad o un componente inmunológico

manifestándose en pacientes adultos o viejos (Muller y Kirk's, 2011). La razón por la que los acaros colonizan los folículos pilosos y la piel, es porque la piel de los perros tiene diferentes características ecológicas que permiten su reproducción y crecimiento sean favorables. (Perdomo, 2010). El acaro que coloniza es *Demodex spp*, no es zoonótico. Se puede llegar a presentar un contagio durante los 3 primeros días de vida, de la madre a los hijos, pasado este periodo ya no puede existir una transmisión. (Silva, 2005)

Trastornos de hipersensibilidad

Los mecanismos inmunológicos primarios implican hipersensibilidad de tipo I y la presencia de inmunoglobulina (IgE) contra un alérgeno encontrado previamente. Múltiple son los factores no inmunológicos pueden conducir a la desgranulación de los mastocitos: presión, luz solar, calor, frío, ejercicio, estrés y diversos productos químicos. La urticaria se caracteriza por ronchas eritematosas que desaparecen en la diascopia, ya que la lesión es causada por vasodilatación en lugar de un infiltrado inflamatorio, el angioedema generalmente se caracteriza por inflamación edematosa de la cara y el cuello ventral. Tanto la urticaria como el angioedema pueden ser variables pruriginosas. (Moore, et al, 2005)

Dermatopatías autoinmunes

Las dermatosis se ha informado que representan el 1.4% y el 1.3%, respectivamente, de todas las dermatosis caninas. Ha sido subdividido en autoinmune e inmune-mediado. Autoinmune es cuando el sistema inmune no puede tolerarse y monta una respuesta inmune a esas estructuras o funciones corporales normales. En

enfermedades secundarias inmunes mediadas, el antígeno es extraño al cuerpo tales como drogas, bacterias y virus. (Nishifuji, et al, 2009)

Enfermedades autoinmunes

Pénfigo

Se caracterizan clásicamente por acantolisis, que es la descomposición de la epidermis intercelular en las conexiones desmosomales, con queratinocitos separados, dos subconjuntos principales de pénfigo en animales, pénfigo foliáceo (PF) y pénfigo vulgar (PV). PF típicamente se desarrolla en perros de mediana edad a mayores, pero puede comenzar a cualquier edad, en la mayoría de los casos, la enfermedad parece ser de naturaleza idiopática, es una enfermedad pustular, pero la lesión primaria puede comenzar como una pápula que progresa muy rápidamente a la fase pustular, lo que lleva a extensas áreas de erosiones y costras amarillas. La cabeza, la cara y los oídos son sitios de predisposición y son involucrados en más del 80% de los casos, con las lesiones que exhiben una sorprendente simetría bilateral. El PV es más severo que el PF, pero es mucho más raro, las lesiones son inicialmente vesiculares, progresando rápidamente a erosiones y ulceraciones. Clásicamente, es una enfermedad de la cavidad oral y mucocutánea. El pénfigo eritematoso (PE) se considera como un cruce entre la FP y el lupus eritematoso discoide, con características de ambos, perros que muestran un inicio gradual de lesiones en costra simétricas que involucran la nariz, la cara y orejas. Esto puede provocar erosiones y ulceración del plano nasal, con pérdida de pigmento. (Olivry, 2006).

Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad multisistémica en la que los signos variables pueden comenzar en diferentes combinaciones y en diferentes momentos. En general implica un peor pronóstico. No hay predilecciones de edad, pero si una predisposición de raza convincente para el pastor alemán. Las lesiones es a menudo una característica sorprendente. Algunos se presentan con una dermatitis seborreica pruriginosa, y en otros mucocutánea se observa ulceración, que puede extenderse a otras partes del cuerpo. Pérdida de pigmento de la nariz o región periocular. (Muller y Kirk's, 2011).

Lupus eritematoso discoide

Lupus eritematoso discoide (DLE), también denominado cutáneo lupus eritematoso, es una enfermedad relativamente benigna. Los signos clínicos comienzan inicialmente como despigmentación de la nariz, que adquiere un cambio de color, seguido de eritema y escamación. Erosiones, la ulceración y la formación de costras se desarrollan en casos crónicos, las lesiones por lo general se extienden por el plano nasal y con poca frecuencia implican la exposición al sol partes de las orejas y la región periocular. (Muller y Kirk's, 2011).

Enfermedades endocrinas y metabólicas

Muchas hormonas afectan la piel y los anexos. Clásicamente, los trastornos endocrinos están asociados con una pérdida de cabello simétrica no pruriginosa. El animal, sin embargo, puede no tener pérdida de cabello inicialmente, sino que se presenta para un lugar localizado (otitis externa ceruminosa) o condición seborreica generalizada, infección bacteriana recurrente, o alguna otra anomalía cutánea (por

ejemplo, mucinosis cutánea). En hipotiroidismo, hipercortisolismo, o dermatosis de hormonas sexuales, todos los folículos capilares del tronco son afectados, y los casos avanzados a menudo tienen alopecia simétrica bilateral dorsal. Desafortunadamente, este patrón de alopecia puede también encontrarse en otras causas no endocrinas de pérdida de cabello.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una disfunción del mecanismo orgánico que mantiene una adecuada producción de hormonas tiroideas. Se considera la endocrinopatía más frecuente. (Trápala, 2017). Se presenta como una enfermedad que afecta varios sistemas, debido a los varios efectos que las hormonas realizan sobre varios órganos y sistemas corporales, particularmente presenta alopecia y seborrea, la falta de la hormona tiroidea produce inhibición del crecimiento del pelo. (Patel, 2010). Cuando comienza la enfermedad a manifestarse se pueden ver alopecias localizadas asimétricas en dorso y cola, pero a medida que avanza la enfermedad se suele encontrar alopecia simétrica y bilateral en tronco, cabeza y extremidades distales. (Trápala, 2017).

Hiperadrenocorticismo

Enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing) es un trastorno común del perro. Se asocia con excesivos glucocorticoides endógenos o exógenos y se caracteriza clásicamente por polifagia, poliuria y polidipsia, alopecia simétrica bilateral, piel delgada y pérdida muscular. Puede presentarse de forma natural o iatrogénica. (Muller y Kirk's, 2011). El tipo de ocurrencia natural se asocia con hiperplasia adrenocortical bilateral debido a un tumor hipofisario o un tumor suprarrenal siendo este último mucho menos

común y la forma iatrogénica se presentan cuando hay un excesivo uso de glucocorticoides exógenos. En los caninos este síndrome se considera la segunda dermatosis endocrina más común, se observa con mayor frecuencia en pacientes entre 7 y 9 años, aunque se puede presentar en cualquier edad. Se ha comprobado la existencia de una predisposición racial (Beagle, Bóxer, Terrier, Caniche, Dachshound). (Bernal, 2014)

Epidemiología

Las alteraciones en la piel y anexos son un motivo de consulta común en la práctica clínica de pequeños animales siendo la piel el sistema corporal más frecuentemente afectado. (Robinson, et al, 2015). Se estima que la dermatitis atópica afecta del 10% al 15% de la población canina. (Budgin, y Flaherty, 2013). Dentro de las causas alérgicas, la dermatitis atópica (DA) es considerada la hipersensibilidad con mayor presentación (Patel, 2010). En la última década se dice que esta enfermedad también tiene que ver con una alteración de la barrera cutánea, ya que si la función de la epidermis como aislante se altera ya sea de origen genético o adquirido, existe una mayor penetración de los diferentes alérgenos y esto sería la causa por la cual existe una respuesta inmunitaria anormal de hipersensibilidad. (Ferrer, 2017)

Fisiopatología

El recambio epidermal es el tiempo de renovación de las células epidérmicas, en perros normalmente ocurre cada 22 días, cuando se presenta una alteración en el recambio epidermal podemos hablar de defectos de queratinización. Los defectos de la queratinización incluyen hiperqueratosis, hipoqueratosis, y disqueratosis. La disqueratosis presenta múltiples causas, pueden ser de origen inflamatorio, endocrino, nutricional, neoplásica, ambiental o autoinmune. Una característica de la piel sana es que la relación entre la pérdida de agua transepidérmica y la hidratación permanece directamente proporcional, cuando se presenta una alteración en la barrera cutánea, disqueratosis o ambos, ocurre una disociación entre la hidratación (capacidad de retención de agua) y pérdida de agua transepidérmica. Por lo tanto, hay un aumento de pérdida de agua transepidérmica y disminución de la hidratación. Normalmente el contenido de agua en la piel corresponde al 10%, cuando hay disminución de la cantidad de agua hablamos de la sequedad de la piel o xerodermia que es causada por la disminución del contenido de agua. (Muller y Kirk's, 2011). Otra característica importante para mantener una piel sin alteraciones es tener la microbiota intestinal equilibrada y su equilibrio depende del tipo de dieta, la genética, la exposición a antibióticos, y los factores ambientales. La composición de la microbiota también cambia a lo largo del tracto gastrointestinal bajo la influencia de la disponibilidad de nutrientes y el microambiente local. (Tizard y Jones, 2017,5)

Como se mencionaba en el texto anterior la piel es un órgano esencial, debido a esto a su importancia “lo convierte en un centinela crítico para las enfermedades internas. Algunos de los cambios cutáneos están tan íntimamente asociados con una disfunción orgánica subyacente o trastorno particular”. (Outerbridge, 2013)

Las dermatopatías caninas son un reto clínico para el médico veterinario debido a que la mayoría de las enfermedades de piel presentan signos clínicos muy similares y no siempre responden de manera positiva al tratamiento convencional manifestando recurrencias, esto por varios factores incluyendo el poco conocimiento de las fisiopatologías que alteración la función y barrera epidérmica, independientemente de la causa, hay un aumento en la absorción percutánea de antígeno. Si esto ocurre en un individuo predispuesto genéticamente, se produce una respuesta inmunológica anormal (producción de antígeno-específica de inmunoglobulina E [IgE]). (Bloom, 2013).

En cuanto a la microbiota bacteriana, se descubrió que la piel de los perros alérgicos era significativamente menos rica en especies de hongos en comparación con la piel sana. Si bien el número de especies bacterianas no fue significativamente diferente, sus abundancias relativas fueron diferentes, ya que, como en los perros y los seres humanos, el *Staphylococcus* fue más abundante en los gatos alérgicos. Además, en lugar de tener una comunidad exclusiva para cada sitio. (Noli,2017)Por el contrario, una microbiota equilibrada genera moléculas antiinflamatorias tales como los AGCC, el polisacárido A y los peptidoglicanos. SCFA, como formiato, acetato, butirato y succinato y glicanos”. (Tizard y Jones, 2017)

Lesiones dermatológicas

Las diferentes lesiones dermatológicas pueden estar localizadas en una zona corporal específica distribuida sobre toda la piel del paciente. (Fogel y Manzuc, 2009). El origen de las lesiones en piel puede ser de gran ayuda para establecer un diagnóstico definitivo y un adecuado manejo clínico debido a que muchas lesiones en piel pueden llegar a crear confusión por ello es importante entender y conocer el origen de las lesiones dermatológicas. Es así como se describe un patrón simétrico bilateral cuando se dibuja una línea desde la punta de la nariz hasta el final de la cola y la distribución de las lesiones es relativamente la misma a la derecha y lado izquierdo, La mayoría de estos trastornos de la piel tienen una causa interna. Ejemplos son hipotiroidismo, hiperadrenocortisismo, tumor de células de Sertoli y enfermedades autoinmunes como el pénfigo foliáceo. Las alergias también pueden presentar lesiones simétricas, cuando se dibuja una línea desde la punta de la nariz hasta el final de la cola y las lesiones de un lado no son idénticas a las del otro lado, se conoce como patrón de distribución asimétrico. Las causas ambientales externas, como ectoparásitos, hongos o alérgenos de contacto son ejemplos de trastornos que causan lesiones asimétricas. Ilustración5. (Muller y Kirk's, 2011)

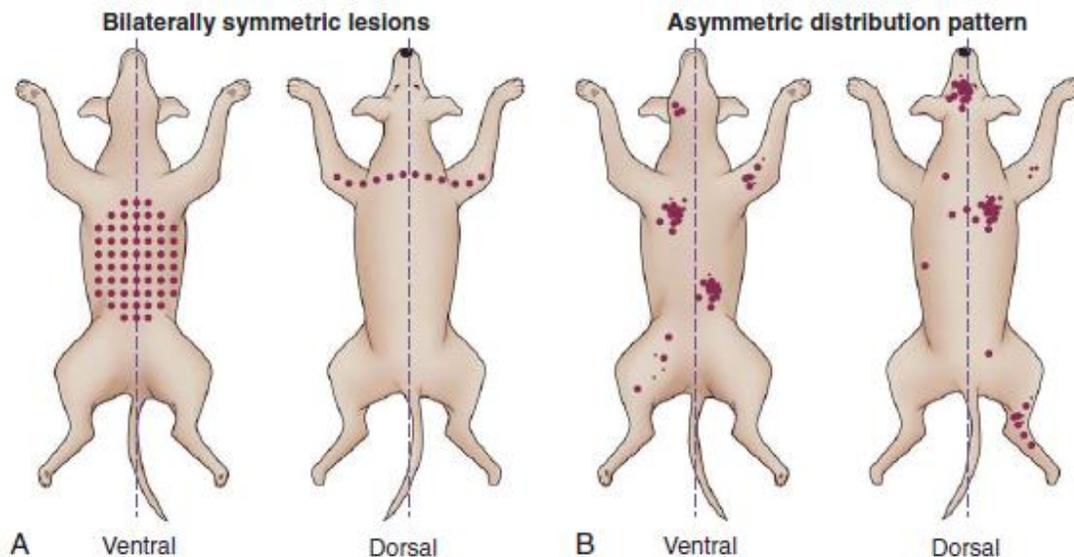


Ilustración 5 Distribución de las lesiones de piel según su origen

Fuente. (Muller y Kirk's, (2011)

Lesiones primarias

Las lesiones primarias están directamente asociadas con el proceso de la enfermedad. No son patognomónicas, pero proporcionan una clave muy valiosa sobre el tipo de proceso morboso que se está desarrollando.

- ✓ Macula: área plana y circunscrita de coloración de 1 cm o menos
- ✓ Pápula: masa palpable elevada, sólida de 1 cm de diámetro o menos
- ✓ Placa: lesión elevada sólida, de más de 1 cm de diámetro
- ✓ Pústula: lesión circunscrita elevada, llena de pus, de 1 cm o menos
- ✓ Vesícula: lesión circunscrita, elevada, llena de suero de 1 cm o menos
- ✓ Ampolla: lesión circunscrita, elevada llena de suero, de más de 1 cm

- ✓ Quiste: cavidad recubierta por un revestimiento membranoso y llena con material líquido o semisólido
- ✓ Nódulo: masa palpable elevada, sólida de más de 1 cm
- ✓ Tumor: masa palpable grande
- ✓ Habón: lesión circunscrita, elevada, edematosa, que se blanquea mediante la diascopía
- ✓ Alopecia: pérdida de pelo (puede ser primaria o secundaria)

Lesiones secundarias

Las lesiones secundarias con frecuencia son el resultado de un traumatismo, del tiempo, o de algún grado de agresión de la piel. A menudo las lesiones primarias evolucionan a lesiones secundarias. Así las pápulas se transforman en pústulas que a su vez dan lugar a costras focales, con frecuencia hiperpigmentadas.

- ✓ Eritema: enrojecimiento aumentado de la piel.
- ✓ Escama: acumulación visible superficial de corneocitos desprendidos en la superficie de la epidermis.
- ✓ Collarete epidérmico: agrupamiento circular de escamas con un área central de hiperpigmentación
- ✓ Costras: es el resultado de la acumulación de células muertas y de exudado (p. ej., suero, sangre, pus) en la superficie cutánea
- ✓ Erosión: pérdida de la epidermis superficial sin pérdida de la capa basal
- ✓ Ulceración: pérdida de la epidermis que da lugar a la exposición de la dermis

- ✓ Fisura: hendidura o grieta en la epidermis y la dermis debido a un traumatismo o a una enfermedad.
- ✓ Cicatriz: tejido fibroso anormal que sustituye al tejido dérmico y subcutáneo dañados.
- ✓ Liquenificación: engrosamiento de la piel que da lugar a exageración de las marcas cutáneas debido a inflamación crónica
- ✓ Hiperpigmentación: oscurecimiento de la piel debido a un aumento del pigmento en la epidermis y a veces en la dermis
- ✓ Hipopigmentación: disminución o pérdida de pigmento en la epidermis.
- ✓ Comedón: folículo piloso dilatado ocluido con sebo u otros restos celulares.

Cilindro folicular: acumulación de queratina y sebo sobre el eje del pelo y/o el bulbo piloso. (Patel y Forsythe, 2010).

El prurito es el signo clínico más común en caninos, “El prurito es regulada por un gran número de neurotransmisores que transmiten la información entre la piel, sistema nervioso, sistema endocrino y el sistema inmunitario” (Bloom, 2013). y está asociado a factores externos tales como parásitos (incluyendo pulgas,, ácaros de la piel, piojos, garrapatas, niguas, mosquitos, moscas), alergias (incluida la dieta, el ambiente-, medicamentos), inflamación (infección por bacterias, hongos, irritantes, enfermedades inmunomediadas), y neurogénica (incluidas las neuropatías psicogénicas y sensoriales) o neoplásico (especialmente tumores de mastocitos y linfoma epiteliotrópico). (Outerbridge, 2013) “La amplia variedad de causas, como lo demuestran las diferentes categorías de prurito, junto con los numerosos neurotransmisores, explica por qué el

tratamiento sintomático del prurito puede ser difícil y por qué no hay una solución mágica para tratar el prurito” (Bloom, 2013). Convirtiéndose en un desafío terapéutico para los médicos veterinarios. Muchos perros atópicos requieren medicamentos antiinflamatorios a largo plazo. Los antihistamínicos y los ácidos grasos esenciales pueden ser beneficioso en casos leves a moderados; Sin embargo, el control efectivo del prurito a menudo no es logrado. (Budgin y Flaherty, 2013). Las terapias alternativas para los trastornos de la piel abarcan muchas modalidades de tratamiento, incluyendo, la medicina tradicional china (acupuntura), homeopatía, hierbas occidentales y extractos de plantas

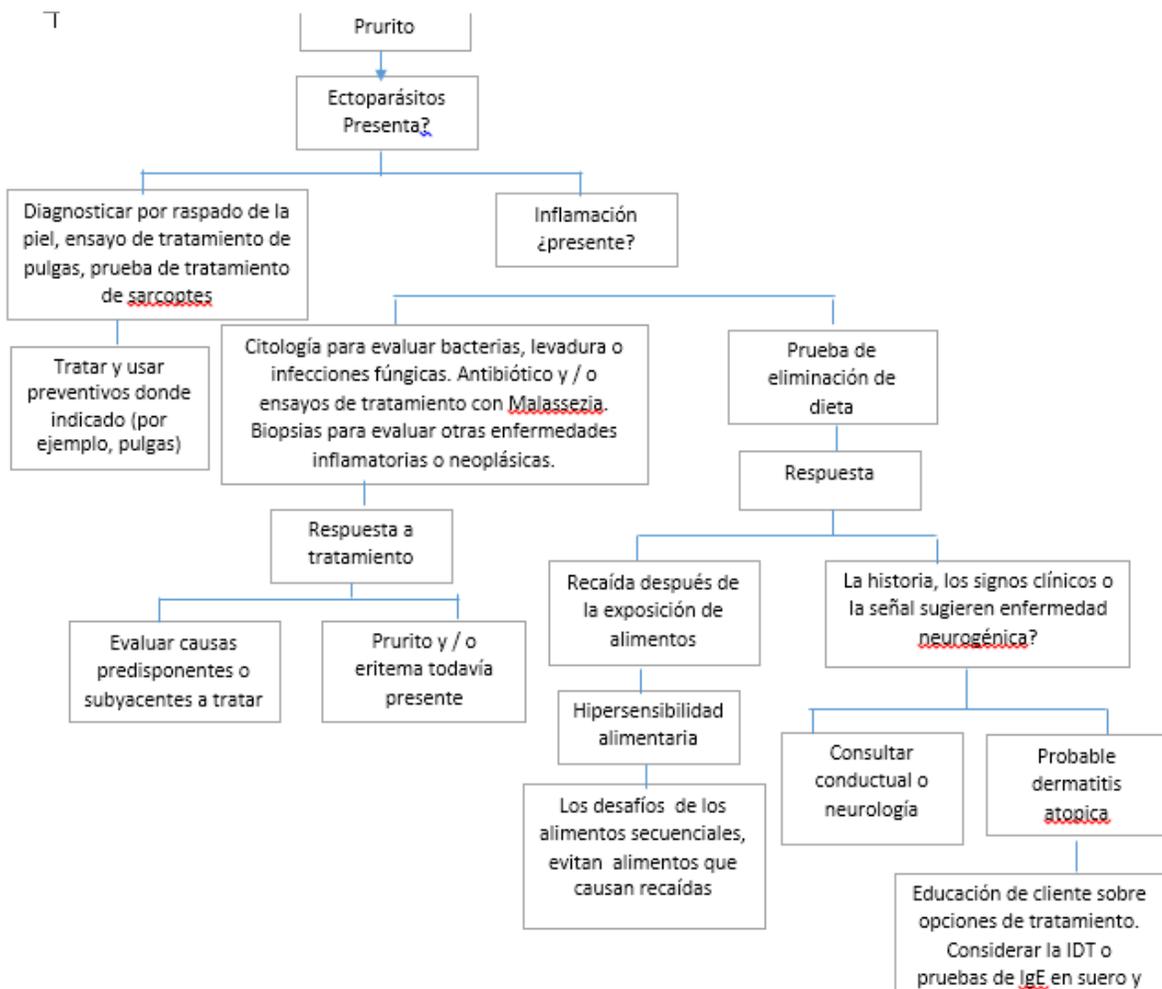


Ilustración 6 Algoritmo para el diagnóstico del prurito

Fuente. (Muller y Kirk's, (2011)

Diagnóstico

Las enfermedades dermatológicas pueden estar entre las condiciones más gratificantes o las más frustrantes tratadas por médicos veterinarios debido a que la piel es el órgano más grande y más visible del cuerpo, las enfermedades que lo afectan son evidentes para los dueños y pueden ser causadas por una gran variedad de problemas subyacentes, debido a que la piel tiene un límite rango de respuestas a los insultos, muchas enfermedades diferentes tienen apariencias clínicas similares. Esto puede ser frustrante porque múltiples pruebas de diagnóstico pueden ser necesarias para llegar a un diagnóstico definitivo. El prurito es una de las quejas de presentación más comunes y en muchos casos es un sello distintivo de la alergia. La presencia, ubicación, y el grado de prurito aparente son criterios importantes en el diagnóstico diferencial de muchas enfermedades de la piel a menudo es útil inicialmente preguntarle al propietario cuanto califica el prurito en una escala de 1 a 10. El rango se clasifica de la siguiente manera: cero no pica, 1 es muy leve, y 10 se rasga mucho. Esto es importante porque muchas enfermedades pruriginosas son crónicas, pero pueden tener patrones de exacerbación que proporciona pistas sobre la (s) causa (s) subyacente (s). Es importante realizar preguntas al propietario sobre el tipo de dieta que consume la mascota, si ha ingerido medicamentos, en qué lugar de la casa duerme la mascota. Las preguntas con respecto al comportamiento sexual también pueden revelar importantes informaciones, particularmente cuando los trastornos endocrinos son sospechosos preguntas sobre

cambios en el consumo de agua, apetito, peso, y se deben incluir los hábitos de micción o defecación en la historia clínica.

La presencia de enfermedad en la piel de las personas que viven con el paciente también puede ser altamente significativo en algunos trastornos (sarna, cheyletiellosis y dermatofitosis). Una lista de problemas debe hacerse en base a la información obtenido de los exámenes de historia, físicos y dermatológicos. Luego se desarrolla una lista de diagnóstico diferencial para cada uno de los problemas del paciente comparando las características clave de las enfermedades en la lista con los hallazgos de la historia y el examen físico es útil en la priorización de los diferenciales. Observando la ilustración 5.

El raspado de la piel es uno de los exámenes más utilizados en dermatología veterinaria y se recomienda en cualquier momento el raspado de la piel se usa con mayor frecuencia para verificar o descartar el diagnóstico de sarna demodécica. También se usa comúnmente para tratar de establecer el diagnóstico de la sarna sarcóptica, infestación Cheyletiella y algunas otras enfermedades ectoparasitarias. (Muller y Kirk's, 2011).

La citología cutánea es una herramienta valiosa en la evaluación de pacientes con trastornos de la piel o del oído. El tipo de inflamación, neoplásico u otro infiltrado celular; la cantidad relativa de proteína o mucina; y la presencia de queratinocitos acantolíticos, levaduras y bacterias pueden determinarse por evaluación citológica.

Medicina biorreguladora de sistemas (MBrS)

Introducción

La medicina biorreguladora de sistemas es un conjunto de redes biológicas que se enfoca en reconocer los procesos inflamatorios como un complejo de defensa en el que se movilizan e involucran muchas células inmunitarias diferentes, muchos mediadores, incluidos los liberados por las células endocrinas, las células de los tejidos y las células de defensa, se utilizan para dirigir las acciones de estas células como un proceso de autorregulación como el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, la termorregulación y la regulación de vasomotor. Todos estos procesos interactúan con el sistema de defensa que regula la inflamación. (Smit, O'Byrne, Brandt, Bianchi y Kuestermann, 2009, 19)

Desde el punto de vista biorregulador, la inflamación no se ve solo como un signo de enfermedad, que muestra síntomas como dolor, hinchazón, calor, enrojecimiento y pérdida de la función del tejido afectado. (Smit, et al, 2009) Sino como un mecanismo benéfico para el organismo, estimulando al mismo a resolver la inflamación y reparar tejidos, desde los procesos fisiológicos que el organismo posee, favoreciendo la resolución de la enfermedad; esto se conoce como resoluómica; Esto se lleva a cabo en un ambiente interno equilibrado, a partir de la detoxificación con medicamentos biorreguladores. Los objetivos principales de la medicina biorreguladora de sistemas es la detoxificación o despolimerización de la membrana celular, inmunomodulación y

soporte celular y de órganos como son **(Berberis, Nux vómica, Lymphomyosot, Gallium, Pulsatilla, Thyreoida)**; su uso depende de la cronicidad de la enfermedad.

La medicina biorreguladora se usa para intervenir en el proceso inflamatorio de tal manera que sus objetivos biológicos permanecen sin impedimentos, pero el alivio de los síntomas se realiza a corto plazo. El bloqueo o la supresión de los procesos enzimáticos, como se hace con los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE) o corticoides, ciertamente no es una opción en la medicina biorreguladora. (Smit, et al, 2009)

Detoxificación o despolimerización de la matriz extracelular

Muchas sustancias extrañas, benignas o malignas, terminarán en el torrente sanguíneo de la matriz extracelular (ECM) donde pueden almacenarse. Además de la actividad de las células de defensa en ese nivel, la mayoría de las toxinas y productos de desecho metabólicos serán eliminados por el sistema venoso y linfático. El mismo sistema que protege a las células de la carga tóxica puede ser la causa de problemas de salud a largo plazo. Todo tiene que ver con la forma en que se construye el filtro biofísico (la matriz). La red de malla fina de proteoglicanos (PG) y glicosaminoglicanos (GAG), crea un sistema de filtrado entre la célula y la circulación sanguínea y el sistema linfático. Esto evita la presentación directa de la carga tóxica a la célula. Por otro lado, la estructura de la red podría atrapar toxinas, productos de desecho metabólicos y otros elementos no deseados y podría causar una obstrucción de los flujos de líquido intersticial hacia y desde la célula. Por lo tanto, el suministro de sustancias esenciales y el transporte de productos de desecho celular podrían verse obstruidos, lo que perjudicaría la función de la célula. (Smit, et al, 2009)

Para comprender mejor los fundamentos y los métodos de desintoxicación y drenaje, es útil definir qué toxinas son (su origen y naturaleza), cómo llegan a las células y tejidos, y cómo influyen en la homeostasis y se convierten en factores etiológicos para inducir procesos patológicos. Cualquier agente (físico, químico o microbiano) que modifique o dañe negativamente un sistema biológico balanceado se considera una "toxina". Las toxinas pueden ingresar al cuerpo desde el ambiente externo (exógeno) (también llamadas tóxicas o xenobióticos) a través del sistema gastrointestinal por ingestión, el sistema respiratorio por inhalación y la piel por absorción pasiva o inyección. Las toxinas también pueden originarse en el propio cuerpo (endógeno) como subproductos del metabolismo fisiológico (bilirrubina, creatinina o ácido láctico) o como metabolitos en condiciones metabólicas anormales (exceso de producción o degradación de neurotransmisores y / o hormonas y exceso de formación de radicales libres, una consideración muy importante a tener en cuenta es la tolerancia o susceptibilidad del individuo a toxinas específicas. la tolerancia de los sistemas biológicos para una toxina está en parte determinada genéticamente y en parte adquirida sobre la base de inducción y / o inhibición enzimática, el grado de funcionalidad del órgano diana y la capacidad de reserva funcional de sistemas orgánicos específicos. las manifestaciones clínicas de los efectos biológicos de las toxinas dependen de las propiedades físicas y químicas de la propia toxina y también de la duración y la ruta de exposición, el mecanismo de acción de la toxina y la susceptibilidad individual. (Smit, et al, 2009)

Inmunomodulación

La inmunomodulación se enfoca en estimular aquellas células que tienen la capacidad de resolver la enfermedad de manera fisiológica, los fármacos reguladores de la inflamación (IRD), no bloquean el proceso enzimático dentro de la cascada inflamatoria. los IRD tienen un efecto regulador, inducido principalmente en la parte superior de la cascada inflamatoria en las condiciones inflamatorias inducidas por el antígeno, en la inflamación no inducida por antígeno, a menudo se produce daño en las células tisulares, liberando fosfolípidos. Inhibición de mediadores proinflamatorios tales como interleuquina (IL-1 β), factor de necrosis tumoral (TNF- α) e incluso IL-8, casos de regulación del proceso inflamatorio en sitios distintos de la vía de la ciclooxigenasa; los IRD a menudo tienen múltiples sitios de acción, que influyen en toda la cascada inflamatoria. Se ha demostrado que **traumeel®** estimula la producción de células T reguladoras específicas (Treg), (células Th3 CD4 +) que, mediante la liberación de factor de crecimiento transformante (TGF- β), inhiben los linfocitos Th1 y Th2 proinflamatorios. TGF- β , es un mediador antiinflamatorio y tiene un efecto potenciador de los fibroblastos, lo que resulta en una reparación más rápida del daño de ECM y, por lo tanto, también en la reparación de los tejidos. Por lo tanto, **traumeel®** tiene un efecto de curación de heridas además de su capacidad de regulación de la inflamación. Otro inmunomodulador, como el **engystol®**, muestran un fenómeno similar, investigaciones muestran un aumento del 24% de la secreción de IFN- γ por los linfocitos Th1 debido al engystol®. REFERENCIA Otra investigación ha demostrado que el engystol reduce la

proliferación de varios virus, probablemente debido a su efecto de aumentar la secreción de IFN- γ (Smit, et al, 2009)

Soporte celular y de órganos

El ciclo de Krebs es la vía final común mediante la cual los carbohidratos, los lípidos y los aminoácidos se oxidan para producir energía biodisponible. Un bloqueo de este complejo mecanismo de cadena causa daño celular grave y obliga a la célula a asumir un funcionamiento anormal. Reckeweg estudió medicamentos homotoxicológicos complejos, como la Coenzima compositiva, con especial cuidado. Un verdadero fármaco homotoxicológico para la regulación celular debe contener todos los diversos catalizadores, coenzimas, vitaminas y oligoelementos necesarios para el correcto funcionamiento de la célula. (Smit, et al, 2009)

Se ha demostrado que las diminutas concentraciones de componentes activos tienen efectos fisiológicos, en fuerte contraste con lo que el pensamiento farmacéutico convencional podría sugerir o incluso proclamar. Las dosis minuciosas de la sustancia que contiene proteínas correctas, presentadas al sistema inmune, pueden tener un fuerte efecto inmunomodulador. (Smit, et al, 2009)

Los medicamentos biorreguladores tienen la gran ventaja de aplicarse por múltiples vías (intravenoso, subcutáneo, intramuscular o inhalada) estimulando y activando los diferentes sistemas biológicos generando la resolución de la enfermedad.

La vía de elección de los medicamentos biorreguladores en el Centro Veterinario Juan Carlos B es la vía inhalatoria debido a que se genera la activación y modulación de los sistemas de defensa con el fin de resolver la inflamación. El sistema MALT(Tejido

linfoide asociado a mucosas, es un sistema de defensa cuya función es producir y secretar IgA a través de las superficies de mucosa en reacciones dependientes de Th2 específicas de antígeno. se utiliza para iniciar las respuestas inmunitarias. Sitios efectores, presentes como tejido linfoide difuso a lo largo de todas las superficies de la mucosa son los sitios de transporte IgA a través del epitelio de la mucosa. El sistema MALT es una red biológica que se comunica principalmente con otros sistemas como son: BALT, GALT y NALT. Con el uso de nebulizaciones se logra activar en cada terapia células de defensa, como son células B, células CD4 + y CD8 + Las células T, células dendríticas presentadoras de antígeno, macrófagos y, en ocasiones, mastocitos y eosinófilos con el objetivo de generar resultados clínicos satisfactorios a nivel sistémico

Tratamiento biorregulador

Tabla 1 Detoxificación básica y profunda

Detoxificación básica	Detoxificación profunda
-----------------------	-------------------------

Berberis Homaccord®	Galium-Heel®
Nux vómica Homaccord®	Pulsatilla compositum ®
Lymphomyosot®N	Thyreoidea compositum®

Detoxificación básica

Berberis homacord

Berberis vulgaris L. (familia Berberidaceae), crece en Asia y Europa, es bien conocida en Irán y en la mayoría de los países del mundo. Las diferentes partes de esta planta, incluidas la raíz, la hoja, la corteza y la fruta, se han utilizado ampliamente como medicina popular para el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades, incluidas las cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias, cutáneas, renales e infecciosas. (Imanshahidi, Hosseinzadeh, 2008). También se han llevado a cabo estudios previos sobre la composición química de *B. vulgaris* que mostró que los constituyentes más importantes de esta planta son los alcaloides de la isoquinolina, como la berberina. (Küpeli, Koar, Yeilada, Hüsnü, Baer 2002). Hasta ahora, varios estudios han demostrado efectos antibacterianos y antifúngicos de *B. vulgaris* y su componente principal berberine. (Mahmoudvand, Dezaki, Sharififar, Ezatpour, Jahanbakhsh, & Harandi, 2014). *B. vulgaris* contiene alcaloides de isoquinolina tales como berberina, acanthine, bargustanine, berbamina, berlambina, palmatina y metabolitos secundarios tales como aesculetin, ácido ascórbico, ácido cafeico, pectina y tanino. Estudios recientes han demostrado que BBR exhibe varias actividades farmacológicas tales como actividad antioxidante, antiinflamatoria, antidiarreica, antimicrobiana y antitumoral. Además, la

BBR tiene una amplia gama de usos potenciales terapéuticos que incluyen la disminución de la glucosa en sangre, el ajuste de los lípidos en sangre, el aumento de la sensibilidad a la insulina y, en consecuencia, la mejora de la resistencia a la insulina. (Imanshahidi, & Hosseinzadeh, 2008).

Nux vómica Homaccord®

Strychnos nux-vomica (SNV), también conocido como "Nuez Veneno" y "botón del perro", es un árbol de hoja perenne, es originaria del sudeste asiático y la India. Es un miembro de la familia Loganiaceae. Es un árbol de tamaño mediano que crece en hábitats abiertos. Es una fuente importante de los alcaloides estricnina altamente venenosa y brucina. Es el remedio más importante para la atonía y la relajación del estómago y de los intestinos las semillas SNV se utiliza para aliviar la indigestión y aumentar el apetito mediante la estimulación de la peristalsis. Estrictina aumenta el flujo de jugo gástrico y se absorbe rápidamente en el intestino y provoca un movimiento de respiración más rápida y más profunda. También suprime la contracción del corazón a través de la excitación del centro de vago. Mejora pulso y eleva la presión arterial y se puede utilizar como un tónico para el sistema circulatorio en la insuficiencia cardiaca. SNV estricnina se utiliza principalmente en los trastornos del tracto gastro-hepática (Patel, Laloo, Singh, Gadewar, & Patel, 2017). Según los resultados, se concluyó que el extracto de *S. nux-vomica* inhibe el proceso de peroxidación de lípidos por quelación del hierro en sí esto se debe a que, en condiciones similares, tris y manitol, Conocidos carroñeros de radicales hidroxilo, no inhiben la peroxidación lipídica inducida por FeSO₄ pero *S. nuxvomica* extracto mostró la protección. (Tripathi, Chaurasia 2000). Se encontró

actividad antimicrobiana del SNV en diversas cepas bacterianas como *Bacillus subtilis*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* y *Pseudomonas marginal* (Karthiyayini y Ponnammal 2007). En un estudio se encontró que brucina y brucina N-óxido fueron los principales responsables del efecto analgésico producido por las semillas de *Strychnos nux-vomica*, a demás juegan un papel en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas esto implica el proceso o la liberación del metabolito del ácido araquidónico (AA) a través de la ciclooxigenasa. En conclusión se sugirió que la brucina es un analgésico más parecido a la morfina, mientras que el N-óxido de brucina es un fármaco similar a los AINE. (Yin, Wang, Yin, & Cai, 2003).

Lymphomyosot®N

El mecanismo de acción exacto no está claro, pero se proponen varias posibilidades. El primer mecanismo de acción es una aceleración general de todo el proceso de inflamación y reparación de heridas. Los componentes de Lymphomyosot tienen activa la producción de óxido nítrico (NO), especies reactivas de oxígeno (ROS) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que admite una activación inicial exitosa de inflamación seguida por la regulación simultánea de otras citocinas proinflamatorias de fase temprana, como la interleucina-1 beta (IL-1 β) y la interleucina-6 (IL-6). La activación del factor nuclear kappa B (NF-kappa B), un importante factor de transcripción implicado en la regulación de la transcripción de genes que codifican estas citoquinas proinflamatorias, también se informa que se inhibe por varios componentes de Lymphomyosot, ayudando más con el control de primeras etapas de la inflamación. (Liu,

Zhang, Lan, Li, Zhang, Sun, & Du 2011). Finalmente, Lymphomyosot también ayuda a modular la síntesis y liberación de óxido nítrico. Una molécula de señalización importante en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la inflamación, la vasodilatación, la respuesta del sistema inmunológico, la cicatrización de heridas, y la remodelación de tejidos. (Lee, Park, Notsu, Ban, Kim, Ishihara, & Park 2008). Se han encontrado varios componentes de Lymphomyosot con efectos estimulantes sobre la proliferación de fibroblastos, la producción de colágeno, la actividad de los queratinocitos, y el aumento de contenido de glicosaminoglicanos. (Öztürk, Korkmaz, Öztürk, & Başer 2006). Lymphomyosot también puede estar actuando como un antiinflamatorio agente inhibidor de la fase temprana importante en los reactores inflamatorio, posiblemente bloqueando el inicio temprano de la inflamación además de reducir el influjo de los granulocitos en el sitio de la herida. Efectos sobre la matriz extracelular durante todo el proceso de curación es otra manera de que Lymphomyosot puede ayudar a mejorar la reparación de un sitio de la obstrucción quirúrgica, reduciendo de este modo la inflamación de tejidos y el aumento de cierre de la herida. (Keim, Slis, Mendez, Stroup, Burmeister, Tsolaki, & Goldman 2013).

Detoxificación profunda

Galium®

Galium aparine pertenece a la familia Rubiaceae; es una típica planta trepadora nativa de América del Norte, Europa y Asia. Los componentes activos de G. aparine son antraquinonas, iridoides, alcanos, flavonoides, taninos, ácidos polifenólicos, y vitamina C; (Bokhari, Khan, Shabbir, Rashid, Jan, & Zai 2013). Galium aparine es una de las

plantas que tradicionalmente se cree que actúa como un diurético. Se usa para aliviar la hinchazón y promover la producción de orina. También ha sido utilizado por personas con inflamaciones linfáticas (especialmente amigdalitis y problemas de adenoides), ictericia, heridas, cáncer, insomnio, fiebre, hipertensión, leucemia y escorbuto. (Ahmad, & Javed, 2007). DPPH actividad depuradora de radicales libres: Un ensayo se llevó a cabo con extractos de Galium aparine y los resultados demostraron la buena actividad antioxidante (Neelam, & Khan, 2012).

Pulsatilla®

Es una hemicripófita de floración temprana. La planta se caracteriza por flores xenógamas protogínicas que son en su mayoría polinizadas por insectos de la familia Apidae, las abejas (Bock, y Peterson, 1975). Pulsatilla compositum (para soporte durante la inflamación crónica) todo contienen cortisona en dilución y se puede usar para reducir la producción de liberación de la hormona corticotropina (CRH). (Hannosset, 2008). Componentes Pulsatilla pratensis, Sulfur, Cortisonum aceticum. Sulfur Actúa en casi todos los tejidos y funciones del cuerpo, por ejemplo, en los procesos enzimáticos (puentes disulfuro), procesos energéticos como en el ciclo de Krebs, está presente en la piel y faneras, en el cartílago, en el tejido conjuntivo, en la pared arterial, interviene en la cadena de detoxificación hepática y en la conformación de productos del metabolismo hepático. Hace parte del citocromo P450. Cortisonum aceticum: asma, eczema, conjuntivitis alérgica, cáncer en general, abuso de corticoides. Actúa mediante el efecto inverso. (Estrada)

Indicaciones pulsatilla

- Situaciones de rigidez tipo Th2, como cáncer, síndrome de fatiga crónica, e infecciones crónicas o estados de hipo-reactividad
- Activación del sistema inmune mesenquimatoso, en particular los tejidos conjuntivos.
- Fases celulares

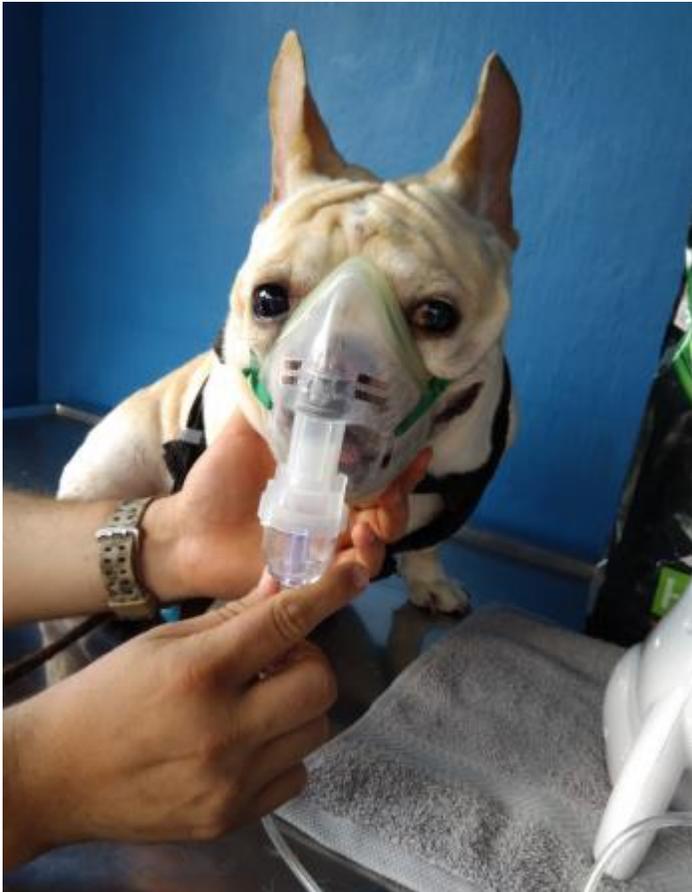


Ilustración 7 Paciente en terapias de nebulización

Fuente: Johana Morales

Tabla 2 Inmunorregulador y soporte celular

Inmunomodulador	Soporte celular y órganos
Echinacea Compositum®	Cutis Compositum N®
Apis homaccord®	Coenzyme Compositum®
Pulsatilla Compositum®	

Imunorregulación

***Apis*®**

El veneno de abeja (*Apis mellifera* L.) contiene una mezcla compleja de compuestos terapéuticos, incluidos péptidos antimicrobianos. (Annala, 2000). Las acciones potenciales contra bacterias, virus y células cancerosas se han examinado extensamente *in vitro*, aunque el mecanismo molecular antimicrobiano aún no se ha dilucidado. Los principales componentes del veneno son la fosfolipasa A2, péptido de melitina, adolpanina, dopamina e hialuronidasa. En particular, la PLA2 del veneno de abeja es fundamental para la cascada proinflamatoria mediante la activación de varias actividades inmunes fisiológicas y patogénicas. La melitina exhibió efectos protectores significativamente mayores *in vivo* en los modelos de bacteriemia e infección de la piel. Aunque la melitina afecta directamente a los microbios al dañar o desestabilizar las membranas celulares, el material parece potenciar las respuestas inmunes innatas y antiinflamatorias, previniendo el desarrollo de infecciones sistémicas por SARM y facilitando la cicatrización de heridas alrededor de los sitios infectados. (Jo, et al, 2012).

Melittin ejerce efectos antiinflamatorios en varios tipos de células, (Sommer, et al, 2012). La melitina suprime la señalización inmune innata, incluida la mediada por el factor nuclear- κ B a través del receptor tipo Toll y la proteína quinasa activada por mitógenos; la síntesis de ciclooxygenasa-2; y la expresión de óxido nítrico sintasa inducible (Park, et al, 2008). Además, la melitina estimula inflamomas que contienen dominio de pirina para activar la caspasa-1 y la interleucina 1 β , que crucialmente reclutan neutrófilos a los sitios de expresión. (Jo, et al, 2012).

Echinacea®

Los extractos de la Echinacea incluidos los polisacáridos y glicoproteínas tienen propiedades inmunomoduladoras. Mostrando un aumento en IgG primaria y secundaria. (Torkan, et al, 2015). Echinacea, poseen propiedades antivirales, antioxidantes (Sloley et al., 2001). Echinacea se comporta como un agente que mejora la calidad de la sangre al aumentar niveles de hemoglobina y el número de eritrocitos. (Anon, 1989). Extractos de la Echinacea mostraron protección de inmunosuprimidos contra infecciones sistémicas estimulando la función de los macrófagos y neutrófilos. (Steinmuller et al., 1993).

Drosera®

Drosera ha sido utilizada en el tratamiento de tos. En la actualidad principalmente se usa una Drosera madagascariensis. En estudios recientes in vitro, se han demostrado los efectos espasmolíticos antiinflamatorio de un extracto etanólico de Drosera madagascariensis y se correlacionaron al contenido de flavonoides. (Paper, et al, 2005)

Coenzyme ®

Coenzima Q10, una redox integral y translocación de protones, componente de la cadena respiratoria mitocondrial también conocido como ubiquinona. Juega un papel clave en el metabolismo energía y tiene potentes propiedades antioxidantes para integridad de la membrana celular. (Aziz et al, 2012)

Recientemente, se ha demostrado Coenzyme Compositum estimula la actividad mitocondrial. Por lo tanto, estimulación y regulación mitocondrial redox podrían ser dos posibles mecanismos implicados en la actividad beneficiosa de los remedios homeopáticos en la actividad de las células asesinas naturales del cáncer en pacientes. (Toliopoulos, et al, 2013)

Ozonoterapia

Introducción

El ozono se aplicó inicialmente en la medicina de manera empírica y poco precisa durante los últimos 200 años desde el primer informe para la esterilización en 1826, por fortuna, durante la última década, se han hecho grandes avances debido a los nuevos generadores de ozono médico que permiten la determinación de las concentraciones de ozono precisos en tiempo real y la aclaración de los mecanismos de acción del ozono sobre el tratamiento de las enfermedades. Bocci, & Paolo, (2009). El ozono es una molécula inestable que consta de tres átomos de oxígeno que puede descomponerse rápidamente en oxígeno y un solo átomo de oxígeno que actúa como un oxidante fuerte para matar microorganismos. Cabe destacar que, debido a su fácil de temple, el ozono puede ser utilizado con seguridad en medicina a pesar de que se libera en la sangre, donde posee potente capacidad antioxidante compuesto de un número de compuestos lipófilos, hidrófilos y una variedad de enzimas antioxidantes. (Miliordos, & Xantheas, 2014). Las preparaciones médicas del ozono se clasificaron principalmente como hidroterapia de ozono, aceite ozonizado utilizado externamente y autohemoterapia con ozono (OAHT) en dermatología. Recientemente, se ha utilizado para tratar cuatro tipos de enfermedades de la piel: (1) las enfermedades infecciosas de la piel que contienen virus, bacterias y hongos, (2) enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica,

eczema, urticaria y prurigo, (3) enfermedades eritema escamosos tales como la psoriasis y la pustulosis palmoplantar, (4) la curación de heridas y recuperación de úlceras.



Ilustración 8 Ozonoterapia en un paciente canino

Fuente: Johana Morales

Mecanismos de acción del ozono en enfermedades de piel

Efecto antimicrobiano

Existen principalmente dos hipótesis para aclarar el mecanismo de acción antimicrobiano del ozono. Uno es la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por el ozono que actúa como un fuerte oxidante para matar directamente microorganismos como *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*. (Saadi, Potapova, Rochford, Moriarty, & Messmer 2016). La otra hipótesis es un aumento de la tensión de O₂ dentro de la lesión en la piel, también conforme a la teoría emergente de la terapia con oxígeno hiperbárico. La cual es una opción de tratamiento relativamente segura y

potencialmente eficaz para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Dulai, Gleeson, Taylor, Holubar, Buckey, & Siegel, 2014). Como todos conocemos, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* son las comunidades bacterianas más dominantes que se encuentra en la piel, los cuales puede desarrollar fácilmente infecciones. Mientras que el ozono puede inactivar fuerza bacterias, virus y esporas en unos pocos minutos. Por lo que se demostró clínicamente eficaz en el tratamiento de heridas infectadas. (Azarpazhooh, & Limeback 2008)

Efecto antioxidante

Como se mencionó anteriormente, el estrés oxidativo moderado es bueno para la salud, mientras cuando hay un exceso es malo para la salud; estrés oxidativo moderado activa un factor de transcripción nuclear (Nrf2). El Nrf2 induce la transcripción de los elementos de respuesta antioxidante (ARE). (Kolgelier, Ergin, Demir, Inkaya, Demir, Alisik & Erel, 2017). Transcripción de ARE conduce a la producción de numerosas enzimas antioxidantes, como superóxido dismutasa (SOD), glutatión-S-transferasa (GSTr), catalasa (CAT), hemo-oxigenasa-1 (HO-1), NADPH-quinoneoxidoreductasa (NQO-1), enzimas de fase II del metabolismo de fármacos y proteínas de choque térmico (HSP). Esta respuesta celular se produce en enfermedades crónicas cardiovascular, degenerativo e infecciosas, agravadas por un estrés oxidativo crónico (Johnson, Johnson, Kraft, Calkins, Jakel, Vargas, & Chen 2008). No solo eso, la terapia de ozono también puede suprimir la actividad del factor nuclear kappa B (NF-κB) y respuestas inflamatorias, así como activar factor de transcripción nuclear, factor inducible por

hipoxia-1 α (HIF-1 α), que juega un papel crítico en el tratamiento de enfermedades vasculares y degenerativas. (Bocci, Zanardi, & Travagli 2011).

Efecto inmunorregulador

Es bien sabido que las células T, que sirven como soldados muy cruciales, defienden nuestro cuerpo contra los patógenos extraños, cuando la célula T receptor de antígeno (TCR) reconoce cualquier invasor, y luego activa fosfolipasa C γ 1 (PLC γ 1). (Smith, Koretzky, & Jordan, 2009). Mediante la activación de (PLC γ 1) se producen dos segundos mensajeros críticos que incluyen inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DG). Entonces, IP3 se une a su receptor (IP3R) ubicado en la membrana del retículo endoplásmico (RE), que conduce a Ca + 2 transformado de ER en el citosol. El elevado nivel de Ca + 2 en citosólica activarán calcineurina (CN), una fosfatasa dependiente de Ca + 2 / calmodulina, que desfosforila el factor nuclear activado en las células T (NFAT) y lo transporta al núcleo. NFAT luego induce la transcripción de citocinas, como interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (TNF α), interleucina 6 (IL-6) e interferón gamma (IFN γ), que participan en la respuesta inmune de nuestro cuerpo. Ilustración 7. (Amasaki, 2010). Como se mencionó anteriormente, estos factores nucleares producidos en el estrés oxidativo leve son inducidos por la terapia de ozono y luego activan las funciones inmunes. Por otro lado, un estudio reciente llevado a cabo por Frank A. et al. Mostraron niveles de IgE y HLA-DR disminuidos en pacientes con asma tratado con terapia de ozono. Los síntomas y la función pulmonar mejoraron notablemente. Este estudio demuestra la efectividad de la ozonoterapia para reducir la IgE y los mediadores de la inflamación junto con la inducción de elementos antioxidantes mediante sus propiedades

inmunomoduladoras y reguladoras del estrés oxidativo (Rosales, Fernández, Figueras, Cepero, & Perdomo, 2005). Un estudio mostró que la terapia con ozono mejoró los niveles de expresión de innata, proteínas de superficie inmune CD14, CD11b y TLR4, presentación de antígeno marcadores CD80, CD86 y HLA-DR, y receptores de inmunoglobulina CD23, CD16 y receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI). (Peden, 2011). Simultáneamente, también aumentó la carga oxidativa y funciones fagocíticas, que sugirieron que la exposición al ozono podría aumentar el medio inflamatorio del cuerpo y mejorar la respuesta a agentes biológicos. Por lo tanto, se postula que las enfermedades, presente en el aumento patológico de IgE en el suero o lesiones cutáneas, pueden ser tratadas con ozonoterapia como dermatitis atópica y eosinofilia. Como todos sabemos, el ozono es clínicamente eficaz en el tratamiento de heridas infectadas. La curación de heridas, como una enfermedad, es un proceso multifásico que consiste en tres etapas: inflamación, proliferación tisular y remodelación que ilustra las funciones integrales mejor aportadas por el ozono en su proceso de tratamiento. El ozono es clínicamente eficaz en el tratamiento de heridas infectadas. En primer lugar, los neutrófilos previenen la invasión bacteriana y activan queratinocitos, fibroblastos, así como las células inmunes. En esta etapa, el ozono proporciona una ayuda para matar microorganismos y activa el sistema inmune. El aumento en la tensión de O₂ dentro del sitio de la herida también justifica el uso de ozono, considerando que aumenta la formación de tejido de granulación, acelerando el cierre de la herida. En segundo lugar, comienza la etapa de proliferación 2-10 días después de la lesión, cuando los macrófagos adoptan un fenotipo antiinflamatorio y profibrótico, produciendo factores de

crecimiento como la transformación factor de crecimiento β (TGF- β) y reclutamiento de fibroblastos en la herida. (Zielins, Atashroo, Maan, Duscher, Walmsley, Hu, Paik, 2014). La terapia de ozono mejora una mayor expresión de factores crecimiento TGF- β y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que desempeñan papeles importantes en el proceso de reparación de la herida, después de 2-3 semanas de lesión, la remodelación de la matriz extracelular (MEC) y las fibras de colágeno proliferan y se reorganizan en una red más fuerte. (Gurtner, Werner, Barrandon, & Longaker, 2008). En estas situaciones, el ozono promueve la liberación de NO, vasodilatador independiente del endotelio, lo que aumenta la circulación de sangre para la remodelación de tejidos.

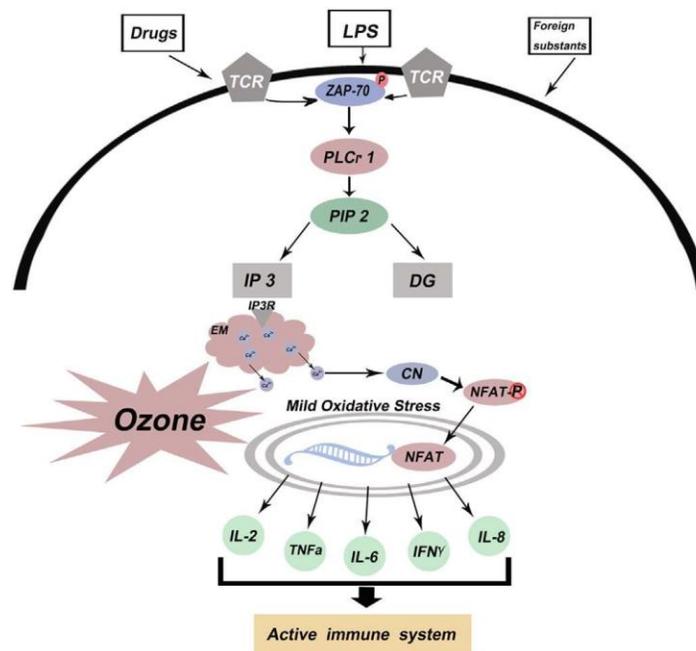


Ilustración 9 Efecto inmunorregulador del ozono

Fuente (Zeng y Lu, 2018)

En nuestra inmunidad adaptativa, las células T sirven como soldados muy cruciales para defender nuestro cuerpo contra patógenos extraños. Y la terapia de ozono activa la producción de algunos de los factores nucleares como se ha mencionado en parte de las defensas antioxidantes para inducir citoquinas de la transcripción, tales como IL-2, TNF α , IL-6, IFN γ e IL-8, que participan en la respuesta inmune de nuestro cuerpo. (Zeng y Lu 2018)

Uso de simbióticos

Adicional al tratamiento biorregulador y la ozonoterapia, el Centro Veterinario Juan Carlos Builes tiene como enfoque terapéutico el uso de simbióticos prescritos domiciliarios utilizados frecuentemente para el manejo terapéutico en pacientes caninos con problemas dermatológicos, los cuales han demostrado una mejoría clínica satisfactoria.

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades suficientes, confieren beneficios para la salud del huésped. Bloquean el epitelio y las superficies mucosas del intestino, evitando así la adherencia y la invasión de patógenos. El establecimiento de la flora microbiana en el período postnatal temprano activa el sistema inmune innato y adaptativo, El estímulo microbiano comprometido temprano puede conducir a una reducción del área de la superficie intestinal, falta de coordinación y alteración en el metabolismo intermediario de la mucosa, una barrera mucosa sensible y un sistema secretor de IgA en la mucosa. Los probióticos contribuyen a regular las reacciones alérgicas de hipersensibilidad al suprimir la respuesta mediada por Th2 que ayuda a equilibrar las respuestas inmunitarias Th1 / Th2 y al aumentar la respuesta inmune mediada por Treg. (Rather, et al, 2016).

Funcionamiento de los probióticos

En un estudio la aplicación de probióticos redujo la inflamación suprimiendo los niveles de células INF- γ , IL-4 y Th17 en células T CD4 esplénicas y aumentando la expresión de citoquinas relacionadas con IL-10 y Treg en los nódulos linfáticos

mesentéricos. Se sabe que la diferenciación de las células T vírgenes mediadas por las células dendríticas está regulada por la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), un proceso que podría ser inhibido por los probióticos. (Ilustración 7.) (Kim, et al, 2013)

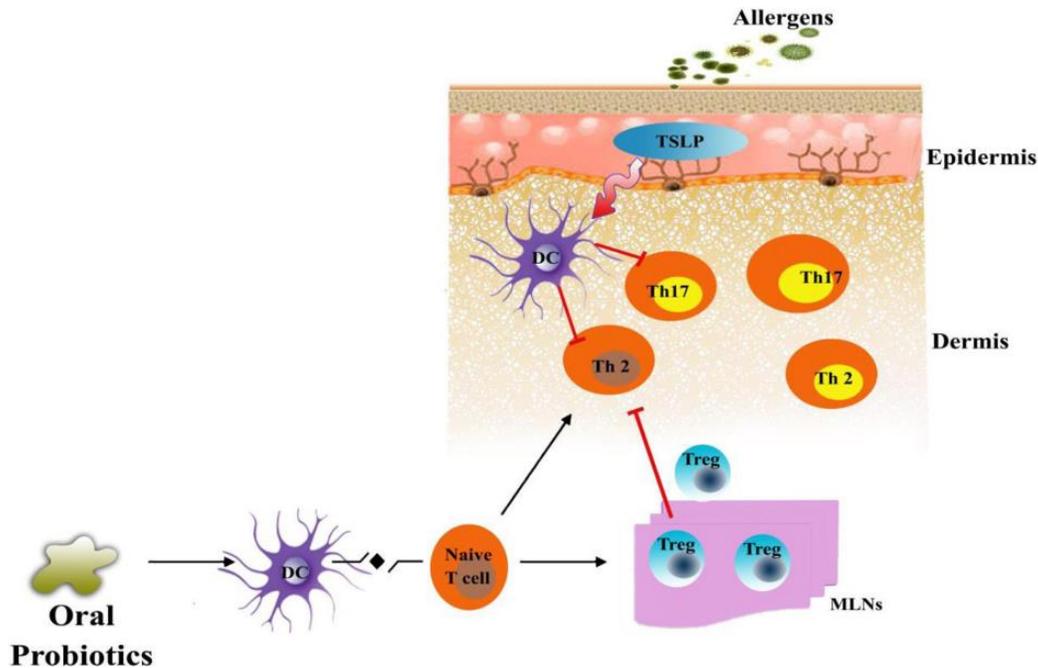


Ilustración 10 Función de los probióticos con el sistema inmune

Fuente. (Rather, 2016).

La piel atópica a un alérgeno potencial mejora la expresión de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que se sabe que activa las células dendríticas (DC). Estimulación de células dendríticas diferenciación directa de células T vírgenes en células Th2 y células Th17 que, se conocen como los mediadores de la inflamación alérgica en la piel. Los probióticos podrían inhibir la inflamación alérgica al aumentar la población de células T reguladoras (Tregs) en los ganglios linfáticos mesentéricos de los pacientes. Estos Tregs podrían migrar al sitio de inflamación y suprimir la

respuesta alérgica mediada por Th2 y Th17 o reducir directamente la expresión de TSLP.

El enfoque terapéutico convencional que normalmente se utiliza en la dermatitis atópica canina (DAC) ha sido con el uso de glucocorticoides, antihistamínicos entre otros, sin embargo, el tratamiento sufre una limitación severa, con el tiempo, la eficacia del fármaco tiende a disminuir y, los efectos secundarios adversos pueden volverse intolerables. Adicional el uso continuo y no regulado de antibióticos ha aumentado la prevalencia de la resistencia a los antibióticos en el campo de medicina. (Chrobak, et al, 1999) Por lo tanto, hay una necesidad de opciones de tratamiento alternativas. la terapia probiótica, como se destacó en estudios previos podría considerarse parte integrante de la terapia multimodal que puede ayudar a la eficiencia a largo plazo manejo de DAC. (Olivry, et al, 2010)

Resultados

El estudio se llevó a cabo con un total de 46 historias clínicas de pacientes con problemas dermatológicos que asistieron al Centro Veterinario Juan Carlos Builes R. entre enero y junio de 2018

Resultados descriptivos en caninos

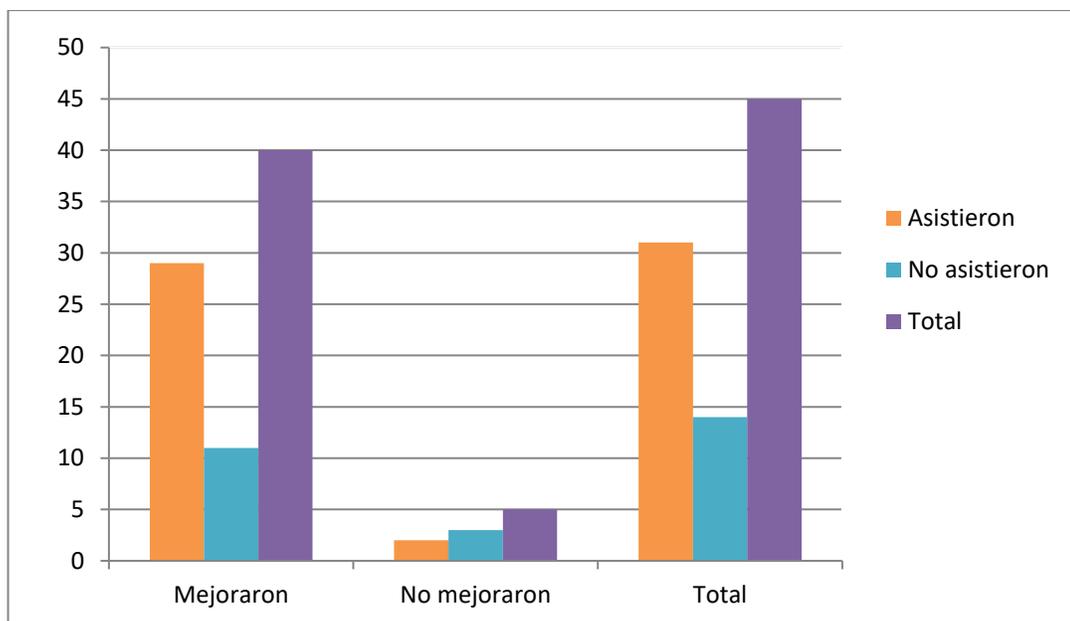


Ilustración 11 Pacientes que ingresaron a consulta por problemas de piel

En el grafico 1 se encuentran los datos recopilados desde enero a junio de 2018, donde tenemos un total de 46pacientes.Los pacientes que mejoraron con las terapias fueron 29 y 2 no mejoraron. El otro grupo abarca los pacientes que no asistieron a las terapias encontrando mejoría en 10 pacientes y5no tuvieron mejoría.

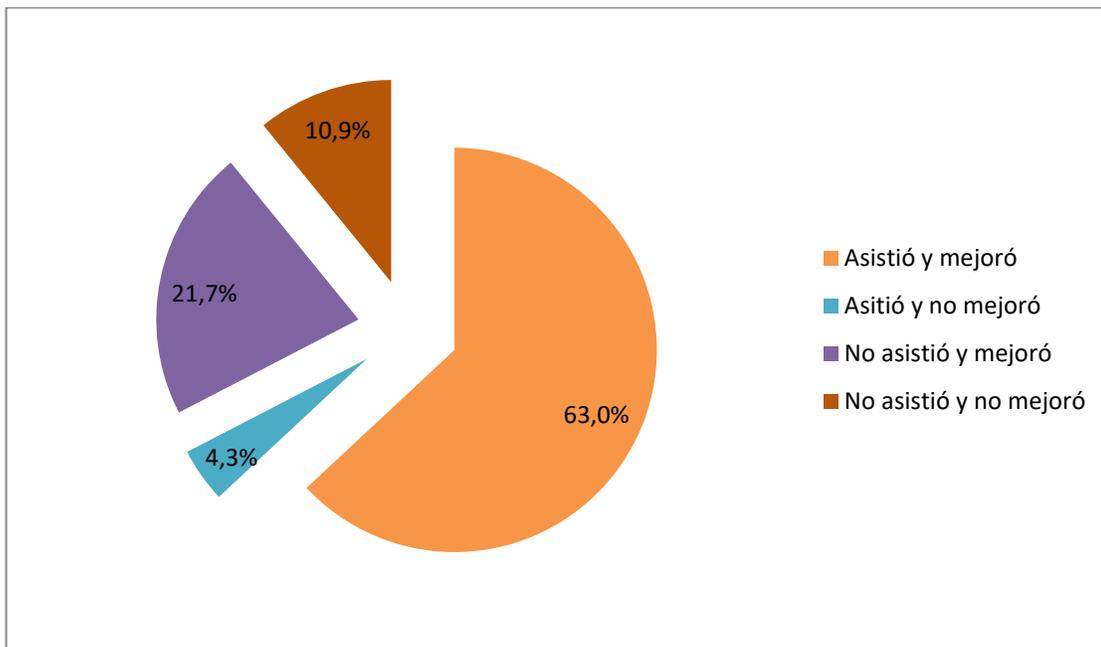


Ilustración 12 Porcentaje de los casos resueltos y no resueltos

En el gráfico 2 se encuentran los porcentajes de los pacientes que ingresaron al consultorio en el tiempo transcurrido desde enero a junio de 2018, donde tenemos un total de 46 pacientes. El primer grupo son los pacientes que asistieron a las terapias semanales donde el porcentaje mayor fueron los pacientes que mejoraron 63% y el 4,3% no mejoraron. El otro grupo abarca el porcentaje de los pacientes que no asistieron a las terapias completas solo asistieron un porcentaje encontrando mejoría en 21,7% y 10,9% no tuvieron mejoría.

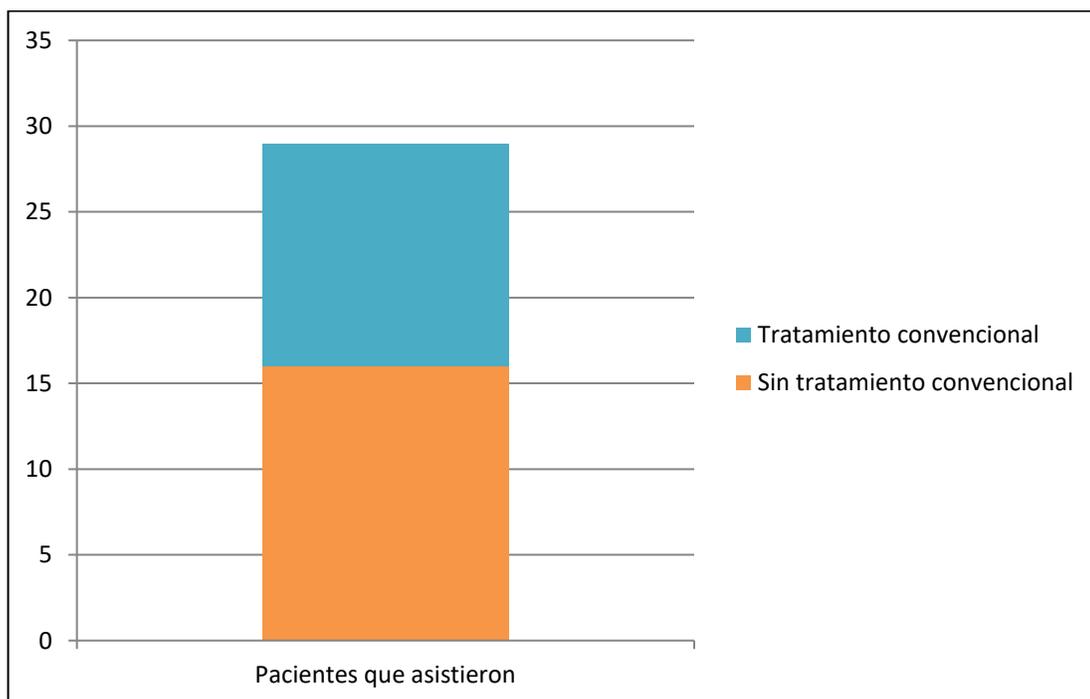


Ilustración 13 Pacientes que mejoraron y tuvieron terapia convencional

En la gráfica 3 se observan los pacientes que asistieron a las terapias durante el tiempo transcurrido entre enero y junio de 2018, siendo 29 el número de pacientes que presentaron mejoría, de los cuales 13 pacientes habían tenido tratamiento convencional previo, y 16 iniciaron tratamiento no convencional

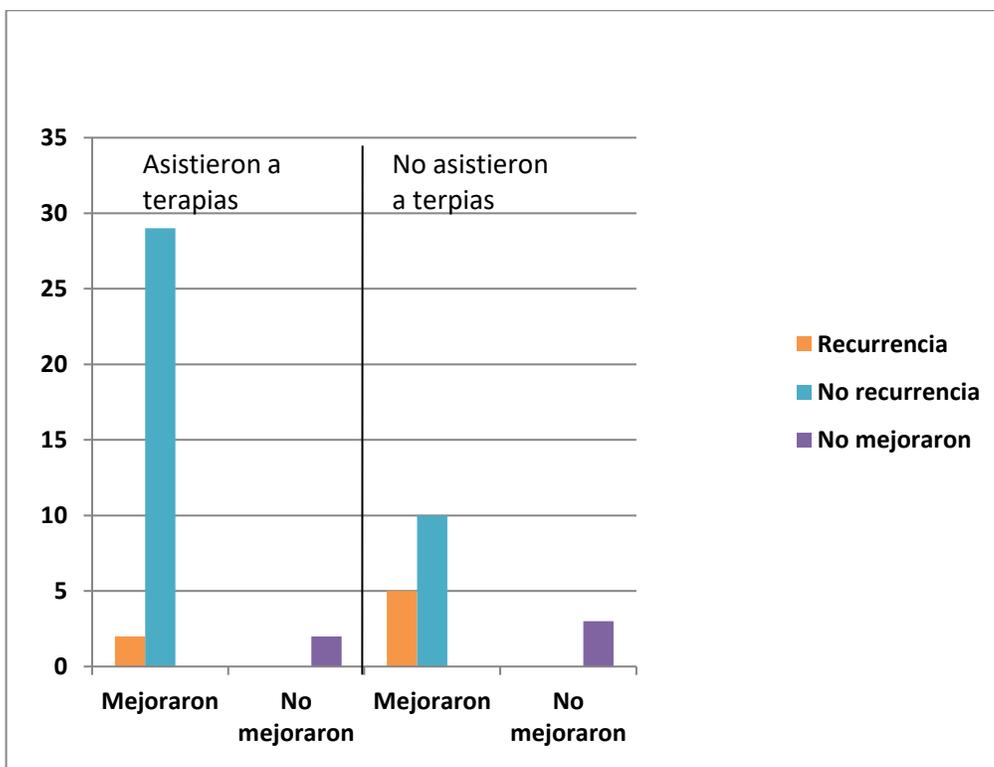
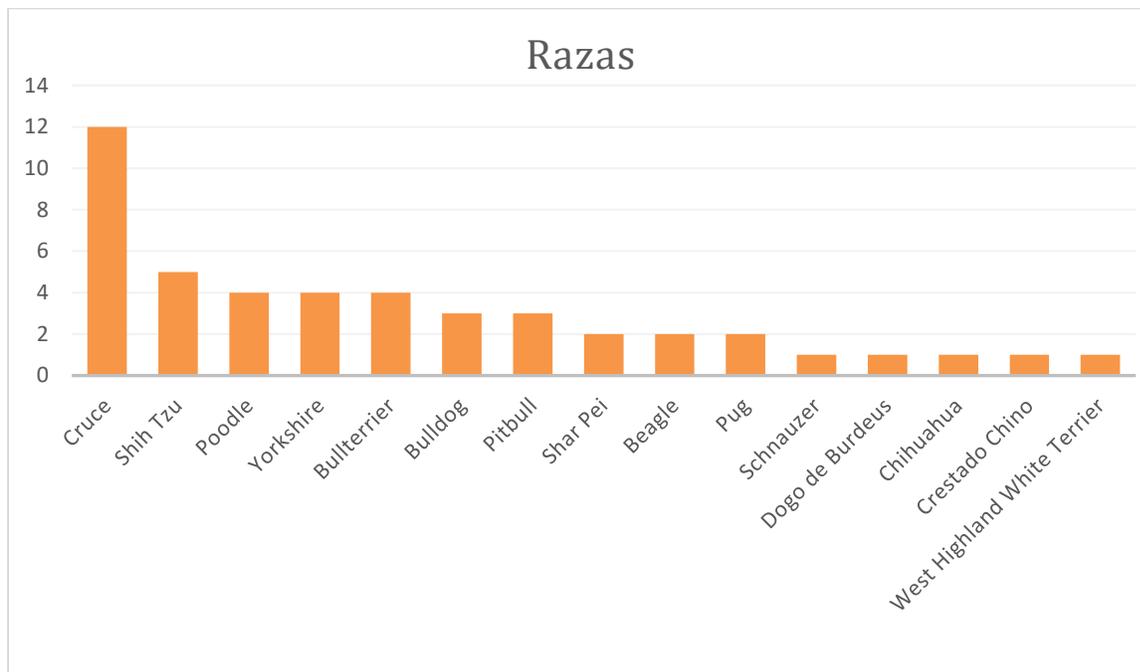


Ilustración 14 Pacientes que presentaron recurrencias post tratamiento

El total de pacientes que ingresaron al consultorio por problemas dermatológicos entre enero y junio de 2018 fueron 46, de los cuales 31 asistieron a las terapias, encontrando recurrencias en 2 pacientes, el otro grupo son 15 pacientes que no asistieron a las terapias, encontrando recurrencias en 5 pacientes.

Grafica 5. Frecuencia de razas**Ilustración 15 Frecuencia de razas**

Grafica 5. Clasificación y distribución de las razas caninas que ingresaron por problemas dermatológicos al Centro Veterinario Juan Carlos Builes entre enero y junio de 2018, con un total de 46 caninos. Se observó como resultado que la raza con mayor presentación clínica dermatológica fueron cruces con una cantidad superior de 12 pacientes, el restante corresponde a diferentes razas caninas como son: Shih Tzu, Poodle, Yorkshire, Bullterrier, Bulldog, Pitbull, Shar Pei, Beagle, Pug, Schnauzer, Dogo de Burdeus, Chihuahua, Crestado Chino y West Highland White Terrier.

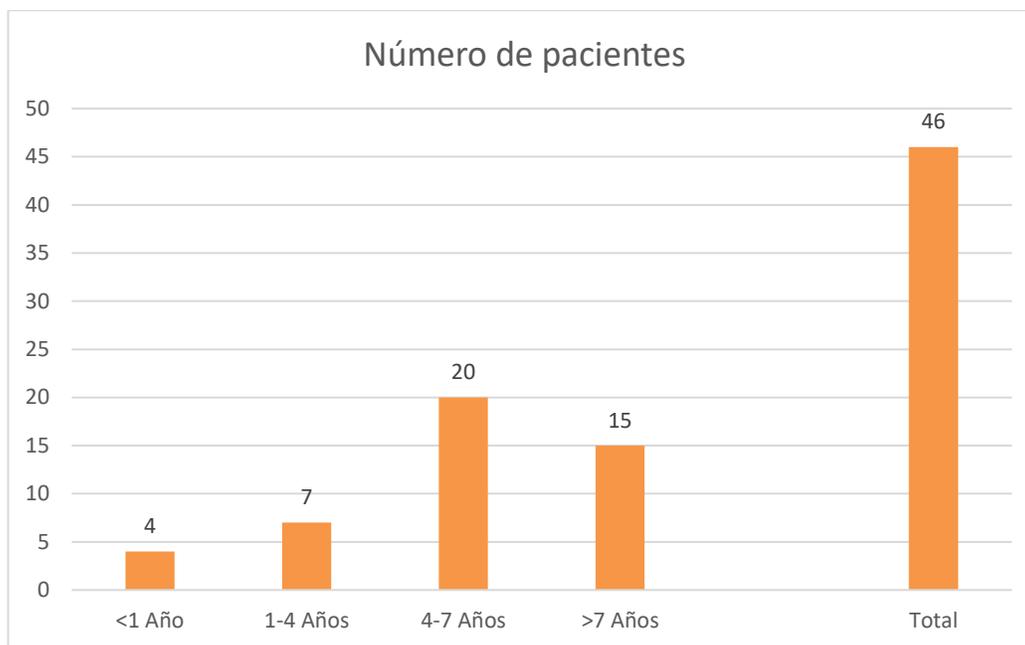


Ilustración 16 Rango de edades

Grafica 6. La edad se clasifico en cuatro grupos. En el primero se incluyó a aquellos pacientes menores de 1 año, en el segundo grupo se consideró a los caninos entre los 1,1 y los 4 años, el tercer grupo correspondió al rango entre los 4,1 y 7 años. Finalmente, el cuarto grupo incluyó a los pacientes mayores a 7 años. Los grupos se definieron de esta manera para una mejor visualización del rango de edad más afectado. El rango de edad que presento mayor incidencia con problemas dermatológicos fue entre 4-7 años de vida, de los cuales 20 fueron los pacientes, de un total de 46 caninos.

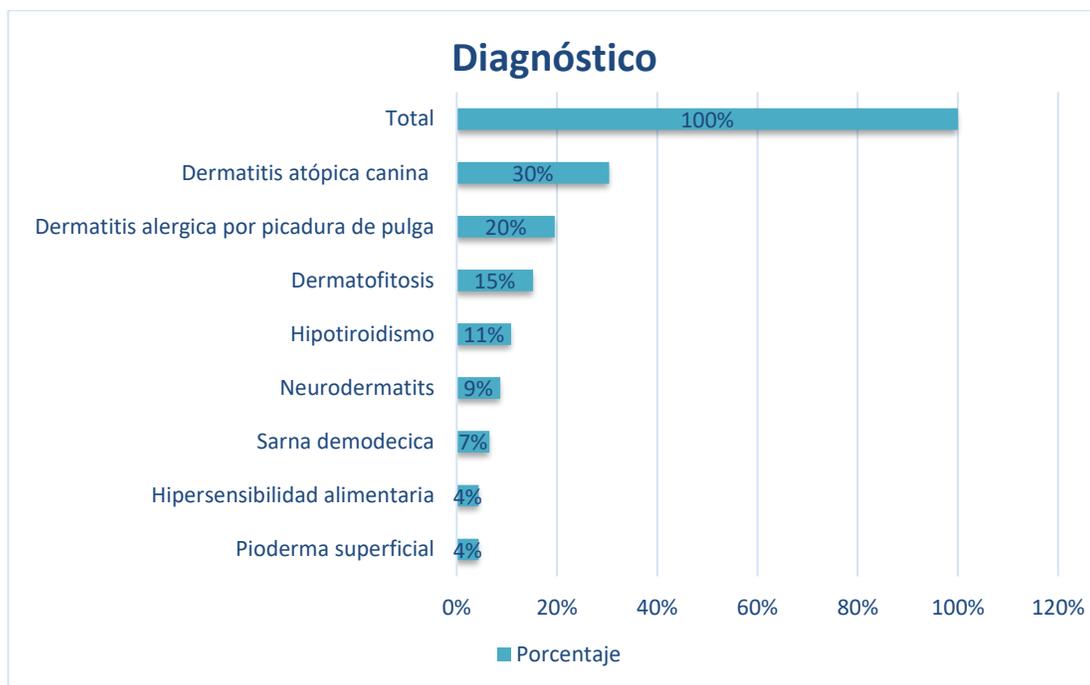


Ilustración 17 Diagnóstico dermatopatías

Grafica 7. Se encuentran las principales dermatopatías, que ingresaron al Centro Veterinaria Juan Carlos Builes entre enero a junio de 2018 con un total de 46 pacientes. Se observó como resultado que el mayor porcentaje fue la dermatitis atópica canina con un 30%, luego la dermatitis alérgica por picadura de pulga con un 20%, el resto corresponde a dermatofitosis con un 15%, hipotiroidismo 11%, neurodermatitis 9%, sarna demodécica 7%, hipersensibilidad alimentaria 4% y pioderma superficial 4%

Discusión

A partir de los resultados que se han obtenido, en la evaluación de la efectividad de la medicina biorreguladora de sistemas y ozonoterapia como tratamiento de las dermatopatías en caninos, del total de los 46 pacientes que ingresaron al cvjcb en el periodo ya mencionado, se encontró mejoría satisfactoria en 84.7% de los pacientes que asistieron y no asistieron a las terapias, lo cual demuestra que la MBrS y el ozono son una herramienta terapéutica no convencional para el tratamiento de los problemas de piel en la clínica cotidiana de pequeños animales.

Cabe mencionar que hasta el momento no hay publicaciones científicas acerca del uso de la medicina biorreguladora de sistemas para tratar los problemas dermatológicos en caninos, sin embargo (Bernal, 2014) mediante el estudio demostró que la ozonoterapia es una herramienta alternativa para tratar los problemas de dermatitis bacteriana y que podemos incluirla dentro del ámbito de la Medicina Veterinaria como algo seguro y eficaz

Es importante destacar como la gran mayoría de los pacientes respondieron satisfactoriamente a la terapia no convencional, sin requerir terapéutica convencional para el manejo de dermatopatías (corticoterapia – antibioticoterapia), lo que demuestra que la autorregulación del sistema es una de las claves para que el organismo resuelva la enfermedad; falta demostrar los mecanismos de acción que se presentan para la resolución total de la enfermedad y definir donde están las falencias en los pacientes que asistieron a las terapias y no mejoraron de los cuales fueron 4.3%.

La medicina basada en la evidencia clínica hace parte de la dinámica propia del método científico, con este trabajo se nota como la MBrS influye positivamente en la salud de los pacientes dermatópatas desde una perspectiva clínica, que cada día va tomando más fuerza en los médicos veterinarios que practican este tipo de medicina no convencional. Se hace necesario reportar más casos clínicos de las diferentes áreas (ortopedia, endocrino, neurología, entre otros). Con este tipo de MBrS, ya que se ha notado en la práctica clínica, pacientes que evolucionan satisfactoriamente sin la acción terapéutica de la medicina convencional

Algunos pacientes sometidos a MBrS respondieron satisfactoriamente a la terapia sin realizar el tratamiento completo. Se podría atribuir a la despolimerización de la matriz extracelular, realizada inicialmente en la terapia, esta detoxificación de la MEC genera un microambiente celular idóneo para que la resolución del proceso mórbido se dé, manifestándose clínicamente en la resolución de las dermatopatías.

Es importante dar a conocer tanto a profesionales como a médicos veterinarios el uso de la MBrS como una herramienta terapéutica no convencional para la solución de problemas dermatológicos y en general para la salud y bienestar animal; demostrando que no hay efectos secundarios, (desde una visión clínica), en comparación con el uso prolongado de la medicina convencional como el autor menciona (Olivry, et al, 2010) los efectos adversos se han reportado en 10% a 81% de los animales que reciben glucocorticoides 14% a 81% de los que recibieron ciclosporina.

Las terapias no convencionales y su uso en la medicina de redes, brinda la oportunidad de resolver las diferentes patologías, con la capacidad de autorregulación

que el sistema posee, sin necesidad de intervenir terapéuticamente en los procesos fisiológicos del organismo. Adicionalmente, hasta el momento no se han evidenciado efectos adversos post tratamiento, ya que según el relato de los propietarios los animales no presentaron cuadros clínicos asociados a la terapia, ni en los procedimientos realizados en el centro veterinario (nebulizaciones y ozonoterapia), ni en la terapia domiciliaria prescrita; hechos que se pueden presentar en la terapia convencional cuando se prolongan los medicamentos de prescripción oral, como es el caso de vómitos en pacientes que requieren analgésicos y antibióticos prolongados.

Las alteraciones de piel son un reflejo de la salud en general del paciente, indicando una manifestación sistémica concomitante. El Centro Veterinario Juan Carlos Builes utiliza el término entero dermatopatías ya que se asocia un problema dermatológico con una disfunción gastrointestinal de manifestación clínica o subclínica, donde se han encontrado pacientes al ECOP con distensión de colon, borborismos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, epigastralgia, entre otros, los cuales son resueltos con MBrS y los pacientes dermatópatas recurrentes tratados con medicina convencional resolvieron satisfactoriamente su dermatopatía al mejorar su gastroenteropatía; La medicina basada en la evidencia clínica demuestra como desde la inmunología y la fisiología se puede explicar la relación existente entre alteraciones gastrointestinales y tegumentarias, por lo tanto se moduló el proceso inflamatorio gastrointestinal se obtendrá una respuesta clínica dermatológica satisfactoria.

El uso de simbióticos para el manejo de dermatopatías demostró ser una herramienta efectiva ya que durante el estudio se observaron mejorías significativas en

los pacientes que asistieron al consultorio. Comparado con otros estudios se pudo encontrar similitud en la mejoría de las manifestaciones clínicas asociadas a piel con el uso de probióticos durante un mes. En un estudio realizado por (kim, et al, 2015) la administración de la cepa probiótica *Lactobacillus sakei* durante 2 meses redujo significativamente el índice de severidad de la enfermedad en perros experimentales diagnosticado con dermatitis atópica canina. De acuerdo con (Tizard y Jones, 2017) menciona que la enorme y diversa población de microorganismos que viven en la piel y dentro de los tractos respiratorio y digestivo influye directamente en el desarrollo, regulación y función del sistema inmune. Esto se refleja en profundos efectos en el desarrollo de enfermedades inmunológicas y alérgicas. Estos efectos microbianos deben tenerse en cuenta durante el tratamiento de dichas enfermedades complejas y proporcionar posibles rutas a nuevos tratamientos innovadores.

Conclusiones

De acuerdo a lo investigado y a los resultados obtenidos se pudo concluir que

La aplicación del ozono y el uso de medicamentos biorreguladores por medio de nebulizaciones demostraron una mejoría clínica satisfactoria del 84.7% en pacientes con problemas dermatológicos de difícil resolución.

Las terapias no convencionales de nebulizaciones semanales y los medicamentos biorreguladores prescritos domiciliarios, demostraron mejoría clínica en los pacientes dermatópatas con bajas recurrencias.

Se determinó que los pacientes que asistieron semanalmente a las terapias mejoraron clínicamente en comparación a los pacientes que no iniciaron o terminaron las terapias.

Se encontró que 29 fueron los pacientes que mejoraron asistiendo a las terapias, de los cuales 13 pacientes habían tenido tratamiento convencional previo.

Conocer la fisiopatología de las enterodermatopatias caninas ayuda al médico veterinario a realizar un enfoque terapéutico no convencional tratando las alteraciones internas que se manifiestan en piel.

Las alteraciones de piel y sistémicas, deben visualizarse desde la modulación y la regulación de los procesos fisiológicos a través del uso de la MBrS

La MBrS modula los mecanismos fisiológicos de eliminación de toxinas a través de los órganos emuntoriales (piel, hígado, riñones, pulmones e intestino), hecho que se

nota desde los procedimientos clínicos realizados en los pacientes que no continuaron con la terapia, pero mejoraron con una baja recurrencias

Espero que el presente trabajo sirva de apoyo tanto para estudiantes como para médicos veterinarios y que sea una luz para continuar con futuras investigaciones, ya que este trabajo es el primero a nivel nacional enfocado en dermatopatías con difícil resolución a través de la MBrS en medicina veterinaria, medicina que día a día está tomando más fuerza en la clínica de pequeños animales.

Referencias

Ahmad, S. S., & Javed, S. (2007). Exploring the economic value of underutilized plant species in Ayubia National Park. *Pakistan Journal of Botany*, 39(5), 1435-1442.

Amasaki, Y. (2010). Calcineurin inhibitors and calcineurin-NFAT system. *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai kaishi= Japanese journal of clinical immunology*, 33(5), 249-261.

Azarpazhooh, A., & Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *Journal of dentistry*, 36(2), 104-116.

Aziz, D. M., Schnurrbusch, U., & Enbergs, H. (2012). Effects of two homeopathic complexes on bovine sperm mitochondrial activity. *Homeopathy*, 101(2), 99-102.

Bernal Ramírez, M. R. (2014). *Evaluación del efecto de la ozonoterapia en perros con problemas de dermatitis bacteriana en la ciudad de Cuenca provincia del Azuay* (Bachelor's thesis).

Bienenstock, J., McDermott, M. R., & Clancy, R. L. (1999). Respiratory tract defenses: role of mucosal lymphoid tissues. *Academic Press, San Diego*, 283, 292.

Bloom, P. (2013). Nonsteroidal, nonimmunosuppressive therapies for pruritus. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(1), 173-187. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nonsteroidal%2C+Nonimmunosuppressive+Therapies+for+Pruritus>

Bocci, V., & Di Paolo, N. (2009). Oxygen-ozone therapy in medicine: an update. *Blood purification*, 28(4), 373-376.

Bocci, V., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 11(2), 73-82.

Bock JH, Peterson SJ. (1975). Biología reproductiva de *Pulsatilla patens* (Ranunculaceae). *Am Mid Nat*, 94, 476-478.

Bokhari, J., Khan, M. R., Shabbir, M., Rashid, U., Jan, S., & Zai, J. A. (2013). Evaluation of diverse antioxidant activities of Galium aparine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 102, 24-29. Bokhari, J., Khan M, Shabbir, M; Rashid U, Jan S , Zai J; (2012). Evaluation of diverse antioxidant activities of Galium aparine

Budgin, J. B., & Flaherty, M. J. (2013). Alternative therapies in veterinary dermatology. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 43(1), 189-204.

Builes, J. (2018). Conceptos sobre la medicina biorreguladora de sistemas. Centro Veterinario Juan Carlos Builes, Medellín, Colombia

Cannon, A. G., Olivry, T., Ihrke, P. J., Naydan, D. K., & Moore, P. F. (1998). Gamma delta T cells in normal and diseased canine skin.

Cesta, M. F. (2006). Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicologic pathology*, 34(5), 599-608.

Choi, J. H., Jang, A. Y., Lin, S., Lim, S., Kim, D., Park, K. & Seo, H. S. (2015). Melittin, a honeybee venom-derived antimicrobial peptide, may target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecular medicine reports*, 12(5), 6483-6490

Chrobak D, Kizerwetter-Swida M, Rzewuska M, Binek M. 1999. Antibiotic resistance of canine *Staphylococcus intermedius* group (SIG) – practical implications. *Pol. J. Vet. Sci.* 14: 213-218.

DeBoer DJ, Griffin CE, (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 81,323–329.

Dulai, P. S., Gleeson, M. W., Taylor, D., Holubar, S. D., Buckey, J. C., & Siegel, C. A. (2014). Systematic review: The safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(11), 1266-1275.

Fogel, F., & Manzuc, P. (2009). *Dermatología canina para la práctica clínica diaria* (No. 619: 636.045). Inter-Médica.

Freeman, L. Michel, K. (2001). Evaluation of raw food diets for dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 218(5), 705–709.

Goldsmith L A (1991). *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin*. ed 2, New York, Oxford University Press.

Gormley, P. D., Powell A. O., Azuara, A., Donoso, L. A., & Dua, H. S. (1998). Lymphocyte subsets in conjunctival mucosa-associated-lymphoid-tissue after exposure to retinal-S-antigen. *International ophthalmology*, 22(2), 77-80.

Gross T, (2005). Lichenoid diseases of the dermis. In Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al, editors: *Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis*, ed 2, Oxford, 2005, Blackwell Publishing,p. 261.

Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314.

Hannosset, B. (2008). Bioregulatory Treatment of Urinary Tract Infections. *Journal of Biomedical Therapy*, 2(3).

He, M. X., Wu, B., Qin, H., Ruan, Z. Y., Tan, F. R., Wang, J. L., ... & Tang, X. Y. (2014). *Zymomonas mobilis*: a novel platform for future biorefineries. *Biotechnology for biofuels*, 7(1), 101.

Imanshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2008). Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytotherapy research*, 22(8), 999-1012.

Jia Y, Zhao G, Jia J, (2008). Preliminary evaluation: the effects of *Aloe ferox miller* and *Aloe arborescens miller* on wound healing. *J Ethnopharmacol*, 120(2), 181–189.

Jo, M., Park, M. H., Kollipara, P. S., An, B. J., Song, H. S., Han, S. B., & Hong, J. T. (2012). Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicology and applied pharmacology*, 258(1), 72-81.

Johnson, J. A., Johnson, D. A., Kraft, A. D., Calkins, M. J., Jakel, R. J., Vargas, M. R., & Chen, P. C. (2008). The Nrf2–ARE pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147(1), 61-69.

Karthiyayini, R., Ponnammal N., (2007). Antimicrobial activity of leaf and fruit parts of *Strychnos nux-vomica*. 20,197-199.

Keim, A. P., Slis, J. R., Mendez, U., Stroup, E. M., Burmeister, Y., Tsolaki, N., & Goldman, J. (2013). The multicomponent medication lymphomyosot improves the outcome of experimental lymphedema. *Lymphatic research and biology*, 11(2), 81-92.

Kim, H. J., Kim, H. Y., Lee, S. Y., Seo, J. H., Lee, E., & Hong, S. J. (2013). Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean journal of pediatrics*, 56(9), 369-376.

Kolgelier, S., Ergin, M., Demir, L. S., Inkaya, A. C., Demir, N. A., Alisik, M., & Erel, O. (2017). Impaired thiol-disulfide balance in acute brucellosis. *Japanese journal of infectious diseases*, 70(3), 258-262.

Küpeli E, Koar M, Yeilada E, Hüsnü K, Baer C. (2002). Un estudio comparativo sobre los efectos antiinflamatorios, antinociceptivos y antipiréticos de los alcaloides de la isoquinolina de las raíces de las especies turcas de *Berberis*. *Life Sci.* ; 72: 645-7.

Lambers H, Piessens S, Bloem A, (2006). Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci*, 28(5), 359–370.

Lee, S., Park, H. S., Notsu, Y., Ban, H. S., Kim, Y. P., Ishihara, K., & Park, E. H. (2008). Effects of hyperin, isoquercitrin and quercetin on lipopolysaccharide-induced nitrite production in rat peritoneal macrophages. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(11), 1552-1556.

Liu, R., Zhang, L., Lan, X., Li, L., Zhang, T. T., Sun, J. H., & Du, G. H. (2011). Protection by borneol on cortical neurons against oxygen-glucose

deprivation/reperfusion: involvement of anti-oxidation and anti-inflammation through nuclear transcription factor kappaB signaling pathway. *Neuroscience*, 176, 408-419.

Lloyd, D.; Patel, A. (2013). *Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos* Estructuras y funciones de la piel. En Foster Aiden y Foil Carol (Eds.), *Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos*. (pp. 1-13). España: Lexus.

Mahmoudvand, H., Dezaki, E. S., Sharififar, F., Ezatpour, B., Jahanbakhsh, S., & Harandi, M. F. (2014). Protoscolicidal effect of *Berberis vulgaris* root extract and its main compound, berberine in cystic echinococcosis. *Iranian journal of parasitology*, 9(4), 503.

Mendez, C. (2013). Recomendaciones para el tratamiento de la dermatitis atópica canina. Recuperado de <https://argos.portalveterinaria.com/noticia/9295/articulos-archivo/recomendaciones-para-el-tratamiento-de-la-dermatitis-atopica-canina.html>

Miliordos, E., & Xantheas, S. S. (2014). On the bonding nature of ozone (O₃) and its sulfur-substituted analogues SO₂, OS₂, and S₃: correlation between their biradical character and molecular properties. *Journal of the American Chemical Society*, 136(7), 2808-2817.

Montrone M, Martorelli D, Rosato A, (2009). Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspectives for old compounds. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 9(2), 113–131.

Moore GE, Guptill LF, Ward MP, (2005). Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 227(7):1102–1108.

Nardoni, S., Mancianti, F., Corazza, M., & Rum, A. (2004). Occurrence of *Malassezia* species in healthy and dermatologically diseased dogs. *Mycopathologia*, 157(4), 383-388.

Neelam, S., & Khan, Z. U. (2012). Antioxidant activity of *Galium aparine* L. from Punjab, Pakistan. *Pakistan Journal of Botany*, 44, 251-253.

Nishifuji K, Tamura K, Konno H, (2009). Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of circulating IgG autoantibodies against canine desmoglein 3 in dogs with pemphigus. *Vet Dermatol*, 20(5-6), 331–337.

Noli, C. (2017). The microbiome of dogs and cats—what do we know in 2017? *Revue Vétérinaire Clinique*. Guo, R Wang, T Zhou, G Xu, M, Yu, X Zhang, X, Sui F Li C Tang Land Wang Z (2018). Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicity of *Strychnos nux-vomica* L.: A Review

Olivry T (2006). A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: Superficial pemphigus. *Vet Dermatol*, 17(5), 291–305

Olivry T, Foster AP, Mueller RS, et al (2010). Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 21(1):4–22.

Outerbridge, C. A. (2013). Cutaneous manifestations of internal diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(1), 135-152

Öztürk, N., Korkmaz, S., Öztürk, Y., & Başer, K. H. (2006). Effects of gentiopicroside, sweroside and swertiamarine, secoiridoids from gentian (*Gentiana lutea* ssp. *symphyandra*), on cultured chicken embryonic fibroblasts. *Planta médica*, 72(04), 289-294.

Paper, D. H., Karall, E., Kremser, M., & Krenn, L. (2005). Comparison of the antiinflammatory effects of *Drosera rotundifolia* and *Drosera madagascariensis* in the HET-CAM assay. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(4), 323-326

Park, H. J., Lee, H. J., Choi, M. S., Son, D. J., Song, H. S., Song, M. J., ... & Hong, J. T. (2008). JNK pathway is involved in the inhibition of inflammatory target gene expression and NF-kappaB activation by melittin. *Journal of inflammation*, 5(1), 7.

Patel, A., & Forsythe, P. (2010). *Dermatología de pequeños animales* (No. V651 PATd).

Patel, K., Laloo, D., Singh, G. K., Gadewar, M., & Patel, D. K. (2017). A review on medicinal uses, analytical techniques and pharmacological activities of *Strychnos nux-vomica* Linn.: A concise report. *Chinese journal of integrative medicine*, 1-13.

Peden, D. B. (2011). The role of oxidative stress and innate immunity in O3 and endotoxin-induced human allergic airway disease. *Immunological reviews*, 242(1), 91-105.

Perdomo, J. (2010). Sarna demodécica en perros: Un estudio actual sobre su importancia en la clínica de pequeñas especies. *Trabajo final de graduación, Universidad Veracruzana, México*.

Rather, I. A., Bajpai, V. K., Kumar, S., Lim, J., Paek, W. K., & Park, Y. H. (2016). Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Frontiers in microbiology*, 7, 507

Robinson, N. J., Dean, R. S., Cobb, M., & Brennan, M. L. (2015). Investigating common clinical presentations in first opinion small animal consultations using direct observation. *The Veterinary Record*, 176(18), 463.

Rodriguez, O. (2009). *Homotoxicologia en Medicina Veterinaria*. Recuperado de: http://www.foyel.com/paginas/2009/12/1112/homotoxicologia_en_medicina_veterinaria/

Rosales, F. A. H., Fernández, J. L. C., Figueras, J. T., Cepero, S. M., & Perdomo, A. M. (2005). Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. *Archives of medical research*, 36(5), 549-554.

Saadi, H., Potapova, I., Rochford, E. T., Moriarty, T. F., & Messmer, P. (2016). Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing *Staphylococcus aureus* in vitro: a potential irrigant for infected wounds. *International wound journal*, 13(5), 936-942.

Sala A, Folco G, Murphy C, (2010). Transcellular biosynthesis of eicosanoids. *Pharmacol Rep*, 62(3), 503–510.

Scott DW and Miller WH, Jr, (2008). Juvenile impetigo in dogs: A retrospective study of 65 cases (1976-2005). *JVCS* 1:5

Scott, D. Miller, W. Jr, Griffin C (2001) Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders, p 209.

Scott, D. W. (1992). Bacteria and yeast on the surface and within non-inflamed hair follicles of skin biopsies from cats with non-neoplastic dermatoses. *The Cornell Veterinarian*, 82(4), 371-377.

Silva, P. V. (2005). Estudio descriptivo Retrospectivo de Registros Dermatológicos Caninos. *Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias.*

Sloley, B. D., Urichuk, L. J., Tywin, C., Coutts, R. T., Pang, P. K., & Shan, J. J. (2001). Comparison of chemical components and antioxidant capacity of different Echinacea species. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53(6), 849-857.

Smit, A; O'Byrne, A; Brandt, B; Bianchi, I.; Kuestermann, K; (2009). Introduction to bioregulatory medicine. *Thieme Publishing Group* Stuttgart, Alemania: Thieme 1-3.

Smith-Garvin, J. E., Koretzky, G. A., & Jordan, M. S. (2009). T cell activation. *Annual review of immunology*, 27, 591-619.

Sommer, A., Fries, A., Cornelsen, I., Speck, N., Koch-Nolte, F., Gimpl, G., & Reiss, K. (2012). Melittin modulates keratinocyte function through P2-receptor-dependent ADAM activation. *Journal of Biological Chemistry*, jbc-M112

Steinmüller, C., Roesler, J., Gröttrup, E., Franke, G., Wagner, H., & Lohmann-Matthes, M. L. (1993). Polysaccharides isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*. *International Journal of Immunopharmacology*, 15(5), 605-614.

Tabeshpour, J., Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2017). A review of the effects of *Berberis vulgaris* and its major component, berberine, in metabolic syndrome. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(5), 557.

Tizard, I. R., & Jones, S. W. (2017). The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*.

Toliopoulos, I. K., Simos, Y., Bougiouklis, D., & Oikonomidis, S. (2013). Stimulation of natural killer cells by homoeopathic complexes: an in vitro and in vivo pilot study in advanced cancer patients. *Cell biochemistry and function*, 31(8), 713-718.

Torkan, S., Khamesipour, F., & Katsande, S. (2015). Evaluating the effect of oral administration of Echinacea hydroethanolic extract on the immune system in dog. *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, 35(1-2), 9-13.

Trigo F, Valero G, (2004). *Patología general veterinaria*, 4^a. ed. México: Medica panamericana. p. 403-410.

Tripathi, Y., Chaurasia, S. (2000). Interaction of Strychnos nux-vomica-products and iron: with reference to lipid peroxidation. *Phytomedicine*, 7(6), 523-528.

Yager J. A, (1993). The skin as an immune organ. *Advances in Veterinary Dermatology*, 2, p 3.

Yin, W., Wang, T. S., Yin, F. Z., & Cai, B. C. (2003). Analgesic and anti-inflammatory properties of brucine and brucine N-oxide extracted from seeds of Strychnos nux-vomica. *Journal of ethnopharmacology*, 88(2-3), 205-214.

Zeng, J., & Lu, J. (2018). Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *International immunopharmacology*, 56, 235-241.

Zielins, E. R., Atashroo, D. A., Maan, Z. N., Duscher, D., Walmsley, G. G., Hu, M., & Paik, K. J. (2014). Wound healing: an update. *Regenerative medicine*, 9(6), 817-830.

