

Asma felino: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

Feline asthma: pathophysiology, diagnosis and treatment

GÓMEZ, N.¹; PISANO, P.¹; CASTILLO, V.¹; FONTANALS, A.²

¹Cátedra de Clínica Médica. ²Cátedra de Inmunología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Chorroarín 280 (1427) C.A.B.A.

RESUMEN

El asma felino es una patología bronquial crónica de alta incidencia, con características fisiopatológicas similares al asma alérgico de las personas, que se caracteriza por una respuesta inmune con predominio de Linfocitos T helper 2 frente a alérgenos e irritantes ambientales. El signo clínico característico es la tos, y pueden presentarse eventuales episodios de disnea espiratoria. El diagnóstico se basa en los signos clínicos, descartando otras posibles causas de tos y disnea, como parásitos pulmonares, bronconeumonía, neoplasias e insuficiencia cardíaca. Los métodos complementarios colaboran en el diagnóstico diferencial, principalmente las radiografías de tórax que muestran un predominio del patrón bronquial, aunque pueden encontrarse otras alteraciones radiológicas o ninguna. El tratamiento es sintomático, requiere el uso de corticoides y broncodilatadores preferentemente por vía inhalada, y el control de los posibles predisponentes ambientales. El pronóstico es bueno cuando el diagnóstico es precoz y el tratamiento adecuado.

Palabras clave: (asma felino), (bronquial), (inmunomediado), (tos).

Correspondencia *e-mail*: Nélica Gómez. ngomez@fvvet.uba.ar

Recibido: 26-11-2012

Aceptado: 30-08-2013

SUMMARY

Feline asthma is a chronic bronchial disease of high incidence, with pathological findings similar to the allergic asthma of the people. Is characterized by a predominantly Th2 immune response to environmental allergens and irritants. The cough is the typical clinical sign and also can appear any episodes of expiratory dyspnea. Diagnosis is based on clinical signs, ruling out other possible causes of cough and dyspnea, as lungworms, bronchopneumonia, neoplasms and heart failure. Complementary methods collaborate in the differential diagnosis, mainly chest radiographs, in which the bronchial pattern is the predominant, but can also be detected other radiological abnormalities or even none. Treatment is symptomatic, based on the use of corticosteroids and bronchodilators being of choice the inhaled route, and the control of environmental predisposing factors. With early diagnosis and adequate treatment, the prognosis is good.

Key words: (Feline Asthma), (bronchial), (immune-mediated), (cough).

INTRODUCCIÓN

El asma felino es una patología inmunomediada de curso crónico de alta incidencia: en la Unidad de Enfermedades Respiratorias del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UBA, el 36% de los 152 gatos tratados por patologías respiratorias en el período 2005-2009⁷¹ presentaron la patología mencionada. Se estima que afecta entre el 1 al 5% de la población felina doméstica, pero pocos estudios al respecto se han realizado a nivel mundial^{36,42,79,81}. Es notoria la presentación cada vez mayor de los cuadros asmáticos tanto en gatos como en personas, hecho atribuible, tal vez, a algunos alérgenos ambientales capaces de causar enfermedad en ambas especies⁷⁹.

Ciertas particularidades del árbol bronquial felino serían responsables del desarrollo del asma en esta especie: como el menor diámetro bronquial en comparación con su tamaño corporal; la mayor cantidad de músculo liso en la pared bronquial; mayor proporción del cartílago elástico; y más cantidad de mastocitos, células globosas y glándulas submucosas.

Cuando se lo diagnostica en estadios iniciales y es convenientemente tratado, el pronóstico es bueno, pero por las características propias de los felinos, la signología puede pasar desapercibida al propietario y en el momento

del diagnóstico pueden haber ocurrido cambios crónicos y degenerativos en el parénquima pulmonar y en los bronquios, lo que dificulta y a veces hace inútil el tratamiento. Se observan diferentes presentaciones clínicas, desde signos leves e intermitentes hasta severos que ponen en riesgo la vida.

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre esta enfermedad citando publicaciones recientes, analizar los distintos aspectos de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento, y comunicar algunos de los resultados de las investigaciones en el asma felino realizadas por los autores. Se hará especial énfasis en las particularidades del asma en los gatos en contraste con la presentación de la enfermedad en las personas.

Definición y fisiopatología

En los seres humanos, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante caracterizada por hiperreactividad del árbol bronquial frente a diversos estímulos, que da lugar a episodios reversibles de broncoconstricción⁴⁸. Causa típicamente tos, sibilancias e intolerancia al ejercicio. Estos signos son el resultado de la disminución del pasaje de aire por las vías aéreas, las que están estrechadas por el excesivo acúmulo de mucus y edema de las paredes además de

la broncoconstricción. La tos se produce por la estimulación de los mecanorreceptores del epitelio bronquial.

Históricamente, se ha clasificado al asma en *extrínseco* o atópico, es decir, una reacción de hipersensibilidad tipo 1 por exposición a alérgenos, e *intrínseco*, si es originado por mecanismos no inmunitarios como irritantes o agentes infecciosos. En la actualidad se considera la existencia de diferencias fenotípicas^{25, 31, 96}, como el fenotipo eosinofílico o neutrofílico según la célula predominante en el esputo, con marcada diferencia en la respuesta a la terapia tradicional entre ambos (muy buena en el primer caso y variable en el segundo³¹). Estas diferencias fenotípicas probablemente sean más útiles en la búsqueda del tratamiento personalizado adecuado para pacientes con asma severo o de difícil control.

El *asma extrínseco o atópico* estudiado en las personas es el que se considera fisiopatológicamente similar al del gato^{16, 36}. Se desencadena por antígenos ambientales como polen, polvo, etc., que estimulan la inducción de Linfocitos T helper 2 (Th2), que liberan citoquinas como la interleuquina 4 y 5 (IL4 e IL5). Estas facilitan la producción de Inmunoglobulina E (IgE) por los linfocitos B, la proliferación de mastocitos, el crecimiento y activación de los eosinófilos y la proliferación de sus progenitores en médula ósea⁶¹.

Al ser los alérgenos vehiculizados por el aire, la reacción de hipersensibilidad ocurre primero en los mastocitos sensibilizados de la superficie mucosa respiratoria, pero la liberación de mediadores hace que se abran o permeabilicen las uniones intercelulares de la mucosa, penetrando los antígenos hasta la submucosa, donde los mastocitos son más abundantes. Por estímulos de los receptores vagales subepiteliales se desencadena la broncoconstricción a través de reflejos centrales y locales. Esta es la respuesta aguda o inmediata que ocurre minutos después del estímulo⁴⁸.

Los mastocitos liberan citoquinas, especialmente IL5, que estimula la llegada de otros leucocitos, sobre todo eosinófilos. Estas

células inflamatorias son las responsables de la reacción de fase tardía, que se inicia de 4 a 6 horas después y que puede persistir de 12 a 24 horas o más. La proteína básica de los eosinófilos lesiona el epitelio y provoca mayor constricción de las vías aéreas e hipertrofia del músculo liso bronquial. El epitelio se hipertrofia, con cambios metaplásicos y daños como úlceras o erosiones. Las células globosas y glándulas submucosas se agrandan y producen en exceso un moco especialmente espeso^{48, 81}.

La presencia de reacciones inmediatas y tardías explica las prolongadas manifestaciones clínicas del asma⁴⁸.

Otros mediadores implicados en la respuesta asmática son los leucotrienos que son broncoconstrictores e incrementan la permeabilidad vascular, aumentan la secreción de moco; la acetilcolina, que causa constricción del músculo liso por estimulación de los receptores muscarínicos; la histamina, que es broncoconstrictora; la prostaglandina D2, broncoconstrictora y vasodilatadora; e IL1, TNF, e IL6, con funciones no del todo esclarecidas⁴⁸.

Ciertas interleuquinas que actúan como mediadores claves en el asma son objeto de intensas investigaciones en la actualidad, y han sido cuantificadas por los autores en el asma felino:

- La **IL5**, que promueve la proliferación, diferenciación y activación de los eosinófilos, actuando como nexo entre la activación de los linfocitos T y la inflamación eosinofílica^{1,68}, fue encontrada aumentada en solo una minoría de gatos, conservando niveles normales en el resto de los pacientes⁷⁴. La importancia de la IL5 en el asma en las personas está ampliamente reportada^{5,13,32}, e incluso se correlacionan las concentraciones de la IL5 con las características clínicas de la enfermedad³⁹. Sin embargo, son notorias las diferencias individuales entre pacientes, ya que no en todos los casos estudiados se encuentra aumentada esta citoquina, en concordancia con los diferentes fenotipos asmáticos^{25,31,96}. Es posible que similares diferencias fenotípicas se encuentren en los gatos y sean la razón de los casos particulares

de variación de citoquinas reportadas por los autores.

- La **IL6**, sintetizada en las células mononucleares, epiteliales pulmonares, endoteliales vasculares, fibroblastos y linfocitos T activados^{1,88}, está elevada en las personas asmáticas^{2,60,64}, y durante los reagudizaciones sus niveles aumentan significativamente en relación con los pacientes asintomáticos, lo que sugiere un papel de esta citoquina en la fisiopatología del asma⁹⁸. Este grupo no la encontró alterada en los gatos asmáticos⁷⁴, lo que contrasta con los reportes en medicina humana.

-La **IL10**, producida por los linfocitos Th1 y Th2, mastocitos y mononucleares y con reconocida capacidad antiinflamatoria, se encuentra disminuida en las personas asmáticas^{10,58} y también en la mayoría de los gatos asmáticos⁷⁴.

- La **IL12** es una citoquina derivada de los macrófagos y células dendríticas, que modula la respuesta de los linfocitos T y suprime la inflamación eosinofílica y la producción de citoquinas proinflamatorias^{1,88}. La IL12 es capaz, además, de disminuir la hiperreactividad y la eosinofilia bronquiales en diversos modelos animales sensibilizados frente al alérgeno^{40,83}. En las personas asmáticas se ha detectado una disminución en los niveles de IL12⁹⁶, lo que podría favorecer el desarrollo del asma; sin embargo, y como importante diferencia, los gatos asmáticos evaluados por los autores presentaron valores normales de IL12⁷⁴. A través de modelos experimentales se demostró que el asma felino tiene una base alérgica, con inducción de IgE sérica alérgeno específica⁶⁶. En las personas, el dosaje de IgE total puede contribuir al diagnóstico del asma alérgico y a la estadificación de la enfermedad^{9,59,67}. No hay reportes sobre indicaciones similares en los gatos, y los informes hasta el presente tampoco permiten formularlas. Un artículo reporta la medición de IgE total en gatos sanos, parasitados y asmáticos, e informa un aumento significativo en estos dos últimos grupos¹⁹. Los autores realizaron un estudio donde no se encontraron diferencias significativas en la medición de la

IgE total en los pacientes asmáticos comparando con los controles, habiendo evaluado el doble de pacientes (20 vs. 10) con respecto a la publicación precedente⁷³. Dado que la medición de IgE total puede ser influenciada por varios factores, como la genética, la edad, el sexo y el ambiente en cuanto a la exposición a parásitos y alérgenos^{19,21,80}, una posible causa de la diferencia en estos resultados es que en el primer trabajo citado no desparasitaron a los gatos asmáticos antes de hacer la medición de IgE, mientras que sí se lo hizo en el estudio de los autores, tanto a los asmáticos como a los controles. Además, las diferencias genéticas de los gatos de las distintas áreas geográficas (Sudamérica vs. Norteamérica) podría ser otra explicación de los valores más elevados encontrados incluso en el grupo control. Mayores investigaciones serán necesarias para esclarecer el rol de la IgE en la fisiopatología del asma felino.

Un dato ampliamente comprobado en pacientes humanos, y con indicios cada vez más firmes en los felinos^{36,68,12}, es que las vías aéreas respiratorias de los pacientes asmáticos están crónicamente inflamadas, estén presentes los signos clínicos o no, lo que es importante al momento de indicar el tratamiento.

Presentación y signos clínicos

El asma felino ha sido descrito por primera vez en 1906³⁵ en gatos con incrementada mucosidad en las vías aéreas, inflamación y signos clínicos de dificultad respiratoria y sibilancias. Se lo ha denominado de múltiples maneras: enfermedad de las vías aéreas inferiores felinas, asma alérgico felino, asma extrínseca, bronquitis alérgica felina, enfermedad obstructiva crónica pulmonar, bronquitis eosinofílica, bronquitis alérgica aguda, bronquitis crónica y enfermedad inmunomediada de las vías aéreas.

Se presenta en pacientes de todas las edades y razas, pero es más frecuente en la raza siamés y en animales jóvenes o de edad media^{23,62}. En general, y a los fines prácticos, en un paciente menor al año de edad con signología compatible se sospecha primero de enfermedades infecciosas y parasitarias y solo al descartarlas, si persisten los

signos clínicos, se investiga la presencia de asma felino. En pacientes mayores a los 10 años que comienzan con signología compatible se sospecha primero de neoplasias, cuadros de fibrosis pulmonar o insuficiencia cardíaca si hay disnea y una vez descartadas estas patologías se presupone la existencia de un asma de inicio tardío.

El paciente típico está excedido de peso o es obeso y realiza poca actividad física, lo que retarda la aparición de los signos clínicos o su detección por el propietario. Este es un punto crucial en la anamnesis, ya que el propietario del animal puede haber notado el descenso en la actividad física del animal y haberlo atribuido al incremento de peso o viceversa, por ello pasan desapercibidos para él los signos respiratorios.

El signo clínico principal es la tos crónica, que en los felinos se presenta generalmente de forma discreta aunque en los asmáticos es típicamente más sonora y notoria y puede ser confundida por el propietario con arcadas, ronquidos, estornudos o disnea. Algunos pacientes no tosen, pero presentan historial de repentinos episodios de dificultad respiratoria, que usualmente revierten rápidamente con el tratamiento basado en esteroides, oxígeno y broncodilatadores^{16,68}. Otros pacientes manifiestan ambos cuadros. También pueden presentarse arcadas y vómitos luego de los accesos de tos⁶².

Es notorio en los casos estudiados por este grupo el franco predominio de la tos como signo principal y una sustancialmente menor presentación de casos de disnea⁷⁰ comparando



Figura 1. Postura agazapada al toser

con la bibliografía extranjera.

En las crisis agudas, los pacientes se presentan con marcada aflicción respiratoria: respiración a boca abierta, disnea espiratoria, taquipnea, ortopnea y cianosis. Otros pacientes manifiestan cuadros de disnea menos manifiesta que siguen a los episodios de tos o al intentar realizar alguna actividad física^{16,36,68,81}.

A la auscultación pulmonar pueden detectarse sibilancias espiratorias, aumento del murmullo vesicular y rara vez pueden haber crepitaciones, pero también la auscultación puede ser totalmente normal. En la experiencia de los autores las sibilancias han sido hallazgos poco usuales, la alteración en la auscultación más notoria es el aumento del murmullo vesicular, el que en condiciones normales en el gato es casi imperceptible⁷⁰.

En la forma clínica habitual no suelen encontrarse infecciones bacterianas secundarias,



Figura 2. Aerocámara valvulada y espaciador casero

pero en cursos crónicos sin tratamiento, con presencia de bronquiectasias, puede ser un hallazgo común^{16,36,68,81}.

Diagnóstico y métodos complementarios:

No hay una prueba de laboratorio patognomónica para esta patología. El diagnóstico se basa en la signología clínica compatible, luego de descartar otras patologías con signos clínicos similares por medio de los métodos complementarios^{36,68}.

El diagnóstico diferencial se debe hacer, principalmente, con insuficiencia cardíaca, neumonía, neoplasia y parásitos pulmonares, pero estas patologías suelen cursar con otros signos que pueden facilitar su diagnóstico y reconocimiento. Si la respuesta al tratamiento no es la esperada, este es el principal motivo de sospecha diagnóstica de bronquitis crónica, la que no suele mejorar con la terapéutica, en lugar del asma, en donde la mejoría clínica es notoria.

La presentación de la parasitosis pulmonar por *Aelurostrongylus abstrusus* es similar al

asma. Se diagnostica a través del análisis de materia fecal, siendo de elección el método de Baerman, al observarse las larvas expectoradas y deglutidas por el paciente. Aún con análisis copro-parasitológicos negativos se indica tratar a todos los gatos con tos y /o disnea para poder descartar a estos parásitos como causales de la signología, debido a la alta posibilidad de falsos negativos en el estudio. El tratamiento indicado es fenbendazol (50 mg/kd/día mínimo 7 días), o ivermectina (0,4 mg/kg SC).

Los análisis de sangre pueden revelar eosinofilia en el hemograma en algunos casos^{7,22,23,68} y aumento de las globulinas plasmáticas a consecuencia de una hiperglobulinemia policlonal con aumento de las diversas fracciones (alfa, beta y gamma), reportada como indicador inespecífico de inflamación crónica^{42,74}.

Las radiografías de tórax se caracterizan por la presencia de un patrón bronquial evidente, por el engrosamiento de las paredes bronquiales, que se describen como “rosquillas” en los cortes

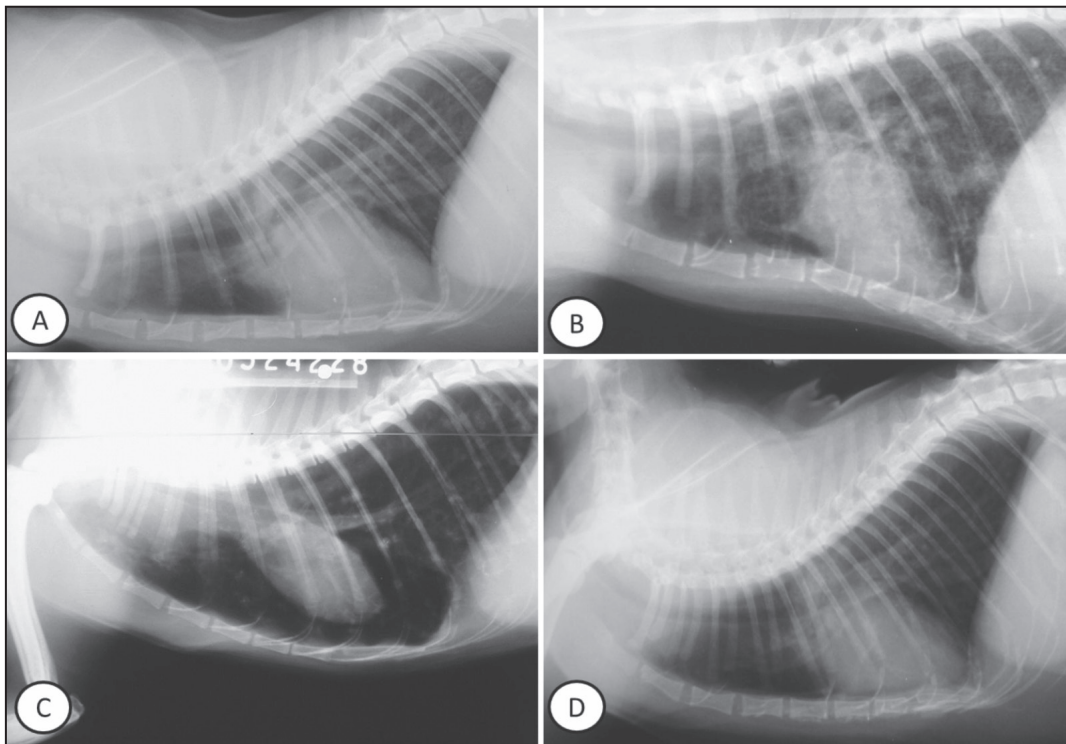


Figura 3. Radiografías latero lateral de tórax: A patrón bronquial; B patrón bronquial más bronquiectasias; C hiperinsuflación; D ligera hiperinsuflación.

transversales del bronquio, o “vías de tren” en los cortes longitudinales^{14,29}. También puede estar aumentado el patrón intersticial y más raramente el alveolar²². Por el aumento del volumen residual espiratorio puede haber evidencias de hiperinsuflación: radiolucidez, aplanamiento del diafragma y desplazamiento de éste hacia caudal.

Otro hallazgo característico es el aumento de la radiodensidad del lóbulo derecho medio, causado por su colapso, tal vez por el gran diámetro del bronquio en comparación con la menor superficie pulmonar de dicho lóbulo⁶². En los casos crónicos o no tratados se puede encontrar dilatación y ruptura de los bronquios (bronquiectasias). La ausencia de cambios en las radiografías no descarta la presencia de asma, por lo que en estos casos el diagnóstico se basa en la presencia de signos clínicos compatibles y la respuesta al tratamiento⁷. En la experiencia de los autores es claro el predominio del patrón bronquial en las radiografías de los gatos asmáticos, con menor representación de las demás alteraciones radiográficas mencionadas por la bibliografía⁷⁴.

La broncoscopia revela cambios inespecíficos como hiperemia de la mucosa bronquial y acúmulo de secreciones mucosas⁴¹.

La citología del material recuperado de las vías aéreas, por medio del lavado broncoalveolar, revela inflamación, secreciones mucosas y alto número de eosinófilos pero también neutrófilos y macrófagos^{16,28,62}. En medicina humana se diferencia la bronquitis crónica del asma por los resultados de los lavajes broncoalveolares: si hay un predominio eosinofílico se trata de asma, si el predominio es neutrofilico se trata de bronquitis crónica. Si bien algunos autores extrapolan este criterio a veterinaria^{36,68}, la mayoría de los expertos en el tema disienten debido a la variabilidad de resultados en los citologías de los materiales obtenidos por lavajes en los felinos^{16,22,23,28,62} y por la inexistencia de un marcador diferenciador confiable¹⁸. En la actualidad se sigue considerando a la respuesta positiva al tratamiento como confirmadora del asma felino, diferenciándolo de la bronquitis crónica, que tiene peor evolución.

Los cultivos de los lavajes broncoalveolares pueden dar positivos por la flora bacteriana normal del tracto respiratorio²⁸, excepto cuando se halla *Mycoplasma sp.*, que es considerado patógeno.

La histopatología típica revela hiperplasia e hipertrofia del aparato muco-secretante, engrosamiento del músculo liso y erosión epitelial asociada con infiltrado eosinofílico. Estos hallazgos coinciden con los encontrados en el asma humano⁴⁸.

Un estudio de funcionalidad pulmonar aplicable a los felinos, no disponible en la Argentina, es la pletismografía³⁶. Cuenta con la ventaja de no ser necesaria la sedación del paciente para su uso, a diferencia de otras pruebas funcionales como la medición de la resistencia y “compliance” pulmonar²². Este método de uso experimental permite detectar y cuantificar la broncoconstricción³⁷, la que puede ser inducida en pacientes asintomáticos utilizando sustancias inhaladas³⁶ y luego mide la limitación en el pasaje de aire por medio de un software que interpreta la frecuencia respiratoria, volumen tidal, tiempo espiratorio e inspiratorio, etc^{45,46}.

Las pruebas de sensibilidad a alérgenos podrían, en teoría, ayudar a identificar el o los alérgenos responsables de los signos clínicos. Las pruebas cutáneas resultan engorrosas y difíciles de realizar en los gatos, además de la reconocida predisposición al desarrollo de sarcomas post-inyección en esta especie que prácticamente contraindica la maniobra. Por eso se prefieren las pruebas de sensibilidad a alérgenos en el suero con los que se ha hallado correlación significativa^{52,63}. Es importante destacar que una prueba positiva no necesariamente significa que la enfermedad es alérgica o que esté causando el asma, así como algunos individuos tienen anticuerpos IgE específicos sin ningún síntoma y no pueden ser causalmente involucrados. La exposición relevante y su relación con los síntomas deben ser confirmadas por el historial del paciente.

Se ha reportado en los gatos la detección de IgE alérgeno específica a alérgenos de

interior (ácaros del polvo) y de exterior (pastos, polen y árboles) en procesos atópicos como dermatitis, rinitis y asma. Se ha demostrado la falta de correlación entre los valores positivos y la presencia de signos clínicos en los pacientes evaluados^{8,75,30,86}. En un estudio en gatos asmáticos⁷² los autores encontraron valores aumentados de IgE específica entre 14 y 20 de los 66 alérgenos ambientales testeados. Algunos de estos alérgenos, como ciertas gramíneas o arbustos, no estaban presentes en el hábitat de los pacientes estudiados, por lo que no puede descartarse que una parte de los resultados positivos se deba a reactividad cruzada. Este número elevado de alérgenos positivos desestima la desensibilización como alternativa terapéutica, la que en veterinaria no se indica para más de 10 alérgenos a la vez⁸⁷. Además, tampoco podría establecerse claramente, dada la posibilidad de la reactividad cruzada, qué alérgeno/s es/son responsable/s de la signología. Por ello resultaría difícil elegir con qué alérgeno desensibilizar, aún cuando existan antecedentes de exposición ambiental.

Estadificación clínica:

Dadas las diferentes manifestaciones y severidades de los signos clínicos, y con el objeto de poder agrupar a los pacientes en grupos de características similares y así establecer un tratamiento racional, Padrid^{68,69} propone la siguiente estadificación:

Grado I: Pacientes que presentan signos intermitentes, es decir, no diariamente.

Los pacientes que sí presentan signos diariamente se clasifican en:

Grado II: Leves: entre los episodios de tos y/o disnea los pacientes se comportan normalmente.

Grado III: Moderados: entre los episodios de signología clínica presentan intolerancia al ejercicio, no descansan correctamente porque despiertan por las noches a causa de los signos. Sin embargo, éstos no son constantes y no se evidencia aflicción respiratoria entre los episodios.

Grado IV: Severos: los signos son continuos, los pacientes no pueden dormir, ni toleran el

decúbito adoptando una posición ortopneica y/o disnea manifiesta; los signos clínicos se presentan en la mayor parte del día alterando su conducta habitual.

Tratamiento:

La cura del asma es prácticamente imposible, salvo que se identifique uno o pocos alérgenos e irritantes que desencadenen la signología, hecho poco probable en general.

El asma en las personas tampoco es curable, sin embargo existen remisiones espontáneas en los adultos que han manifestado signología siendo niños. No se ha demostrado que esto ocurra en los gatos.

En los casos de asma no tratados los signos clínicos disminuyen y aumentan natural y espontáneamente^{48,68}.

El tratamiento de apoyo debe ser indicado a todos los pacientes. Consiste en una serie de medidas adicionales coadyuvantes al tratamiento farmacológico:

- Es importante evitar los irritantes ambientales como humo, tabaco, polvo, aerosoles, sahumerios, velas aromáticas; poner filtros en los aires acondicionados; tener especial cuidado con el material de las bandejas sanitarias; ventilar los ambientes; pasar la aspiradora con frecuencia, evitar levantar polvo al limpiar los hogares y los cambios bruscos de temperatura.

- Es fundamental el control de peso o su reducción en aquellos pacientes que así lo requieran, ya que los depósitos de grasa intrabdominales e intratorácicos constituyen de por sí un obstáculo para la respiración normal. Un programa de descenso de peso no será efectivo sin la indicación de ejercicios, los que deben ser suaves. Esto es difícil de lograr en los gatos, aconsejándose por ejemplo esconder pequeñas cantidades de comida en la casa para motivarlos a explorar y "cazar" su ración y así incrementar su actividad física.

- De ser necesario, puede promoverse la humidificación de las secreciones a través de nebulizaciones, durante 10 a 30 minutos dos a tres veces por día, pudiendo realizarse solo con solución fisiológica o con el agregado de

medicaciones. En los gatos es más sencillo realizar las nebulizaciones con el paciente dentro de la jaula transportadora, con sus ventilaciones convenientemente tapadas con nylon transparente, pero de este modo no puede precisarse qué dosis de la droga estará inhalando el paciente, por lo que es preferible no administrar medicaciones de esta manera y realizar la nebulización solo con solución fisiológica. Además debe recordarse la predisposición a los broncoespasmos en esta especie, más en pacientes asmáticos que ya poseen hiperreactividad bronquial, por lo que siempre que se use una medicación por vía inhalada debe tenerse especial cuidado o mejor aún, administrar previamente un broncodilatador de acción corta en aerosol.

La terapéutica farmacológica se orienta a la disminución de los signos clínicos.

Se atribuyen la tos y las sibilancias a la broncoconstricción por la contracción del músculo liso bronquial, lo que justifica el tratamiento con broncodilatadores como las metilxantinas (teofilina) y los beta-agonistas (salbutamol, salmeterol)^{68,81}.

La teofilina, inhibidora de la fosfodiesterasa, relaja el músculo liso bronquial y también tiene un efecto antiinflamatorio, inhibiendo las IL4 y 5 pulmonares²⁶. La dosis aconsejada es de 4 a 8 mg/kg cada 12 hs por vía oral, dosis que potencia el efecto antiinflamatorio y prácticamente no produce efectos adversos⁷⁰.

El salbutamol^{55,82} es de acción corta en el tiempo (hasta 3 o 4 horas) pero rápida (inicia su acción a los 3 minutos de aplicado), de uso ideal durante el episodio disneico agudo; las presentaciones disponibles son en aerosoles de dosis medida y otros aptos para nebulizaciones.

El salmeterol se presenta en aerosol de dosis medida combinado con fluticasona; es un broncodilatador de acción sostenida retardada, por lo que no debe utilizarse en la urgencia ya que demora 30 minutos en comenzar a actuar, pero sí en el mantenimiento con un intervalo posológico de 12 horas^{45,55,56}. Los efectos colaterales citados por la bibliografía en personas (temblor, nerviosismo, taquicardia, palpitaciones,

agitación, diarrea)³⁶ no han sido reportados en medicina veterinaria⁵⁵. Si bien estas drogas tienen un leve efecto antiinflamatorio⁸⁴, tanto en medicina humana^{50,95} como en veterinaria⁵⁷ hay evidencias suficientes para contraindicar el uso de los β_2 adrenérgicos de acción prolongada como monoterapia, dado que la inflamación crónica de las vías aéreas (sintomática o no), requiere del uso de antiinflamatorios más potentes como los corticoides^{47,78}.

La administración oral (prednisolona de elección) o inhalada (propionato de fluticasona, budesonide, beclometasona, etc.) de los corticoides decrece la inflamación eosinofílica de las vías aéreas, por lo que ambas vías pueden ser consideradas para el tratamiento del asma felino^{47,78}. Los corticoides además reducen la producción de moco, la hipersecreción e hiperreactividad bronquial, disminuyen el número de mastocitos, inducen apoptosis eosinofílica y el edema y la exudación bronquial. Su uso en combinación con los β_2 adrenérgicos tiene un efecto sinérgico adicional: los corticoides incrementan el número de receptores β_2 adrenérgicos en el pulmón y mejoran la respuesta de estos receptores a la estimulación de los broncodilatadores^{6,65,85}.

Estudios recientes demuestran también que los β_2 -agonistas mejoran la acción de los corticosteroides, aumentando la translocación nuclear de los receptores de glucocorticoides *in vitro*²⁴ y la supresión de genes inflamatorios^{49,69}. La localización nuclear de los receptores a glucocorticoides también mejora después del tratamiento de los pacientes asmáticos con un inhalador combinado, en comparación con la misma dosis de esteroide inhalado administrado solo⁸⁹. El mecanismo molecular que da como resultado el aumento de los receptores de glucocorticoides intranucleares no se conoce aún, pero puede implicar la fosforilación de los receptores de glucocorticoides o un efecto sobre las proteínas de transporte nuclear.

Para evitar los conocidos efectos sistémicos indeseados del uso crónico de los corticoides por vía oral, se prefieren usar preparaciones administrables por vía inhalada,

en presentaciones de aerosoles de dosis medidas y nebulizables. La ventaja de estas drogas, sobre todo del budesonide y la fluticasona, es que presentan un alto metabolismo de primer paso en el hígado, por lo que no se distribuyen al resto del organismo y tienen su acción local en el tracto respiratorio^{20,43}. Los corticoides por vía inhalada no han demostrado afectar la inmunidad en los gatos^{15,76,78}. La fluticasona inhalada a dosis de 125 µg es efectiva en reducir la hiperrespuesta bronquial en gatos asmáticos^{15,47} y constituye la droga de primera elección por su mayor potencia de acción y menor absorción sistémica en comparación con el resto de los corticoides inhalados.

La administración de la medicación por vía inhalada requiere el uso de una aerocámara o espaciador, un sencillo entrenamiento del propietario y una adaptación del paciente. Existen aerocámaras comerciales valvuladas especialmente diseñadas para gatos⁹⁴, que resultan más eficientes en la administración de las drogas, pero al no estar disponibles en nuestro medio pueden fabricarse caseramente espaciadores con mascarillas o botellas descartables. Como no es posible forzar la inspiración del gato al momento de la aplicación del producto, éste se aplica en la aerocámara o espaciador y se la deja colocada a modo de mascarilla para que el paciente inspire de 7 a 10 veces dentro de ella, asegurándose así la inhalación de los fármacos. Es importante cerciorarse de que el propietario entienda y aplique la técnica de inhalación correctamente, por lo que debe realizarla en consulta en presencia del clínico, para poder identificar posibles fallas en la administración, como posición incorrecta del aerosol o insuficiente agitado previo del mismo, mal acoplamiento de la aerocámara sobre la cara del paciente y evaluar también al mismo tiempo la tolerancia del gato al procedimiento. En la experiencia de los autores la mayoría de los pacientes tolera mucho mejor la medicación inhalada que la administración de un comprimido por vía oral⁷⁰.

Según la gravedad y frecuencia de los signos clínicos, teniendo en cuenta la estadificación clínica de Padrid^{68,69}, será el tratamiento indicado.

Los pacientes de grado I, que presentan signos no diariamente, pueden ser tratados con salbutamol en aerosol durante el episodio agudo de disnea, o con teofilina por vía oral de forma crónica. Si aumenta la frecuencia de los episodios pasan al tratamiento del grado siguiente^{68,69}.

Los felinos clasificados en los grados II y III, con signos diarios pero leves o moderados, tienen un componente inflamatorio más agresivo en la patología, por lo que requieren corticoides en el tratamiento crónico además de un broncodilatador. Pueden tratarse con fluticasona 125 µg y salmeterol 25 µg en aerosol de dosis medida 2 veces por día con aerocámara o espaciador casero^{68,69}.

Los corticoides inhalados demoran de 7 a 15 días para controlar los signos clínicos. Una opción es comenzar el tratamiento en conjunto con prednisolona 1 mg/kg y disminuir la dosis progresivamente acorde a la evolución, continuando con la medicación inhalada. Dada la persistencia de la patogenia inflamatoria se buscará la menor dosis efectiva pero sin suspender el tratamiento, para evitar una recidivada de los signos clínicos.

Es importante aclarar que en el caso de que el paciente se presente a consulta por primera vez, lo más práctico es realizar una prueba de respuesta a los corticoides administrándolos por vía oral, para verificar la buena evolución clínica y por ende confirmar el diagnóstico de asma felino, ya que por las causas enumeradas previamente la medicación inhalada puede administrarse inadecuadamente y no haber mejoría clínica y de ese modo malinterpretar un error diagnóstico.

Los pacientes de grado IV tienen signos severos que comprometen la vida del paciente, y requieren un tratamiento inicial agresivo: dexametasona 2 mg/kg EV o IM, salbutamol aerosol 100 µg cada 10 a 30 minutos, oxigenoterapia, eventualmente sedación, hasta la remisión de la crisis aguda para continuar con el tratamiento indicado para los pacientes crónicos: fluticasona y salmeterol inhalados y prednisolona por vía oral.

Los pacientes en tratamiento inhalado de

mantenimiento podrán requerir el agregado de la medicación oral en las reagudizaciones (estacionales, cambios ambientales, situaciones de estrés).

En cuanto a los corticoides de depósito, como la triamcinolona, no son de elección en las patologías respiratorias, ya que el ocupamiento prolongado de los receptores de corticoides pulmonares lleva a la pérdida de su acción, y por ende, a una considerable merma en el beneficio clínico⁶. Si fueran necesarios por motivos de indocilidad del animal o imposibilidad de los dueños de administrar las medicaciones adecuadas, se sugiere el uso de acetato de metilprednisolona a dosis de 10 a 20 mg totales por vía intramuscular o subcutánea cada 6 a 8 semanas^{68,69}.

Los antibióticos solo deben indicarse si hay firmes indicios de una infección bacteriana concomitante.

Si la respuesta al tratamiento no es la esperada, debe reevaluarse el cumplimiento de la terapéutica indicada (tanto por el grado de acatamiento y comprensión de las instrucciones por parte del propietario, como la adaptación del paciente y la verificación de que la medicación administrada sea la correcta); reevaluar nuevamente el diagnóstico y eventualmente identificar otra patología concomitante (como parasitosis y obesidad), la persistencia de factores ambientales irritantes o predisponentes, de factores de estrés que pudieran actuar como desencadenantes, o la presencia de cambios crónicos irreversibles en el parénquima pulmonar.

En la actualidad se está investigando en medicina humana una nueva alternativa terapéutica, tomando a las citoquinas como blanco del tratamiento^{92,93,97}. Los posibles mecanismos en estudio son: inhibición de su síntesis (como con el uso de corticoides y otras drogas inmunosupresoras), anticuerpos específicos que bloqueen a las citoquinas o a sus receptores, receptores solubles que secuestren las interleuquinas circulantes y antagonistas de las señales de transducción que promueven la síntesis de citoquinas⁴. También hay citoquinas que son por sí mismas supresoras

de la respuesta inflamatoria, y tal vez tengan potencial terapéutico en el asma⁴.

En esta línea de investigación, el uso experimental de anticuerpos anti-IL5 (mepolizumab) ha demostrado una reducción de la infiltración eosinofílica en la sangre periférica y en las vías aéreas^{11,34,51}, y podría también ser efectivo en el tratamiento de algunos casos de asma severo^{27,17}. Los valores séricos de IL5 en los gatos asmáticos evaluados fueron mayormente normales⁷⁴, por lo que el uso de anticuerpos anti-IL5 en los grado II y III sería inicialmente poco prometedor o reservado como alternativa terapéutica para esos pacientes que presenten valores elevados de IL5 y no respondieran al tratamiento convencional. Hasta la fecha no hay estudios clínicos al respecto.

En cuanto a la inmunoterapia específica en el tratamiento del asma, requeriría de la identificación y el uso de uno o pocos y bien definidos alérgenos relevantes clínicamente, y administrarlos en dosis progresivamente más altas para inducir tolerancia. Una revisión de Cochrane³⁸ confirmó la eficacia de esta terapia en el control de los síntomas y en el descenso del requerimiento de medicamentos en las personas, pero igualmente los beneficios esperados deben sobrepasar los riesgos de los efectos adversos de este tratamiento. La inmunoterapia específica se debe considerar solamente después de un estricto control ambiental y de la intervención farmacológica, incluyendo glucocorticoides inhalados, que no pudieron controlar el asma de un paciente³. No hay estudios que comparen la inmunoterapia específica con la terapia farmacológica del asma. Pocos trabajos^{53,75,77} se han hecho sobre inmunoterapia en gatos asmáticos, dos son en asma experimental^{53,77}, y uno en presentación espontánea⁷⁵ de la enfermedad, con resultados inicialmente promisorios, teniendo en cuenta que se desensibilizó contra el alérgeno experimental o un pequeño grupo de alérgenos en el caso de los asmáticos espontáneos.

En las personas asmáticas con altos valores de IgE y que no responden al tratamiento habitual del asma, está indicada la utilización

del omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti IgE²¹. Los valores normales de la IgE en gatos asmáticos encontrados por los autores^{72,73} descartarían en principio la posibilidad del uso clínico del omalizumab como agente terapéutico en esta especie.

Otras drogas, como mucolíticos y expectorantes (bromhexina, acetilcisteína), antiinflamatorios no esteroides, antihistamínicos, ciproheptadina o inhibidores de los leucotrienos no han demostrado tener respuesta clínica significativa en esta enfermedad en revisiones recientes^{81,91}. Un estudio controlado que examinaba el papel de los bloqueadores de los leucotrienos que se realizó en gatos con asma inducido experimentalmente no encontró ninguna mejora después de la administración de zafirlukast⁷⁸.

También se está investigando en la actualidad el masitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa que modularía la inflamación alérgica en la vía aérea. En un estudio en gatos asmáticos inducidos experimentalmente se reportó un descenso de los eosinófilos en el lavaje broncoalveolar y de las proteínas plasmáticas⁵⁴, pero mayores investigaciones serán necesarias para corroborar la utilidad de este medicamento en gatos con presentación espontánea de la enfermedad.

Pronóstico:

En general, si el diagnóstico es temprano y responde favorablemente a la medicación, el pronóstico es bueno. En los gatos muchas veces los signos clínicos pasan desapercibidos al propietario, quien demora la consulta, o incluso los signos son subestimados por el propietario o por el clínico, llegándose a un diagnóstico tardío donde pueden encontrarse cambios crónicos e irreversibles en el parénquima pulmonar, como áreas de bronquiectasias o más raramente de enfisema. Además, también hay casos donde evoluciones cortas en el tiempo cursan con cambios parenquimatosos importantes, y no hay forma aún de predecir esta mayor susceptibilidad individual a los cambios degenerativos. En estos últimos casos el pronóstico varía de reservado a grave.

CONCLUSIONES

Las similitudes clínicas y fisiopatológicas entre el asma felino y el humano permiten emplear a los gatos como modelo experimental para el asma humano y además extrapolar investigaciones de medicina humana en el tratamiento de estos animales de compañía. Sin embargo, también existen diferencias que no están tan bien esclarecidas y fueron enumeradas en la presente revisión. Mayores estudios serán necesarios para establecer la presencia de diferencias fenotípicas certeras en el gato.

La tos y disnea causadas por el asma felino son un motivo de consulta cada vez más frecuente en la práctica diaria. Si bien la progresión natural de la enfermedad incluye mejorías y reagudizaciones espontáneas, aún no puede predecirse la evolución de la enfermedad en cada caso en particular, por lo que nunca debe subestimarse el signo clínico.

El diagnóstico es principalmente clínico y a través de un cuidadoso diagnóstico diferencial, en donde la formación y experiencia del veterinario actuante serán esenciales.

Dada la persistencia de la patología inflamatoria debe contemplarse la continuación del tratamiento a la menor dosis efectiva posible, teniendo en cuenta que actualmente se dispone de nuevos tratamientos menos agresivos para el animal.

La demora en instaurar el tratamiento adecuado puede llevar a cambios crónicos irreversibles en el parénquima pulmonar y al fracaso terapéutico.

Es esencial para el éxito del tratamiento dedicar unos minutos en explicar al propietario las características de esta enfermedad y la necesidad de un tratamiento y monitoreo sostenidos en el tiempo.

Es necesario continuar las investigaciones acerca de esta enfermedad en el gato, a fin de caracterizarla en base a las alteraciones específicas que se dan en los gatos y no basándose en la supuesta similitud observada con el asma humano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas, A; Lichtman, A. *Inmunología celular y molecular, 6ta Ed.*, Edit. Elsevier, Capítulo 11: 243-273; 2004.
2. Ammit, AJ; Moir, LM; Oliver, BG; Hughes, JM; Alkhoury, H; et al. Effect of IL-6 trans-signaling on the pro-remodeling phenotype of airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292:199-206.
3. Balon, JW; Mior, SA.. Chiropractic care in asthma and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 93 (2): 55-60.
4. Barnes, PJ. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42:81-98.
5. Barnes, PJ; Chung KF; Page, CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 515-596.
6. Barnes, PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 245, 254.
7. Bay, J.; Johnson, L.: Enfermedad Bronquial, Asma, en King, L; *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*; Ed. Elsevier Saunders; 53: 388-396; 2004.
8. Bexley, J; Hogg, JE; Hammerberg, B; Halliwell, RE. Levels of house dust mite-specific serum immunoglobulin E (IgE) in different cat populations using a monoclonal based anti-IgE enzyme-linked immunosorbent assay. *Vet Dermatol* 2009; 20: 562-8.
9. Blaiss, MS. Epidemiology and pathophysiology of immunoglobulin E-mediated asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 423-7.
10. Borish, L; Aarons, A; Rumblyrt, J; Cvietusa, P; Negri, J; Wenzel, S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1288-1296.
11. Busse, WW; Ring, J; Huss-Marp, J; Kahn, JE. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(4):803-13.
12. Cocayne, CG; Reiner, CR; DeClue, AE. Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *J Feline Med Surg* Aug 2011; 13 (8):558-63.
13. Chung, KF; Barnes, PJ; Cytokines in asthma, *Thorax* 1999; 54: 825-857.
14. Clifford, R.; Berry, JPG; Donald, E. Interpretation paradigms for small animal thorax. *Textbook of veterinary diagnostic radiology, Thrall D, 5th ed*; Ed St Louis; Saunders: 462-488; 2007.
15. Cohn, LA; Declue, AE; Cohen, RL; Reiner, CR. Effects of fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 91-96.
16. Corcoran, BM; Foster, DJ; Fuentes, VL.. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 1995; 36:481-488.
17. Corren, J. Anti-interleukin-5 Antibody Therapy in Asthma and Allerges. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(6):565-570.
18. DeClue, N; Lee-Fowler, AE; Eberhardt, TM; Reiner, CR. Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats. *J Vet Res* 2010; 71(5):583-91.
19. Delgado, C; Lee-Fowler, T; DeClue, A.; Reiner, C. Feline-specific serum total IgE quantitation in normal, asthmatic and parasitized cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 991-994.
20. Derendorf, H; Nave, R; Drollman, A; et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 1042-1050.
21. Dullaers, M; De Bruyne, R; Ramadani, F; Gould, H; Gevaert, P; et al. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J. Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 635-45.
22. Dye, JA; McKiernan, BC; Rozanski, EA; Hoffmann, WE; Losonsky, JM; et al. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation

- of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 1996;10:385-400.
23. Dye, JA.. Feline bronchopulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22:1187-1201.
24. Eickelberg, O; Roth, M; Lox, R; Bruce, V; Rudiger, J; Johnson, M; et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by β 2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274:1005-10.
25. Fahy, JV; Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies. *Proc Am Thor Soc* 2009; 6: 256-9.
26. Finnerty, JP; Lee, C; Wilson, S; Madden, J; Djukanovic, R; et al. Effects of theophylline on inflammatory cells and cytokines in asthmatic subjects: a placebo-controlled parallel group study. *Eur Respir J* 1996; 9:1672-1677.
27. Flood-Page, P; Swenson, C; Faiferman, I; Matthews, J; Williams, M; et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(11):1062-71.
28. Foster, SF; Martin, P; Braddock, JA; Malik, R.,A retrospective analysis of feline bronchoalveolar lavage cytology and microbiology (1995-2000). *J Feline Med Surg* 2004; 6:189-198.
29. Gadbois, J.; D'Anjou, M.; Dunn, M.; Alexander, K.; Beauregard, G.; et al. Radiographic abnormalities in cats with feline bronchial disease and intra and interobserver variability in radiographic interpretation: 40 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234 (3):367-375.
30. Gilbert, S; Halliwell, R. Feline immunoglobulin E: induction of antigen-specific antibody in normal cats and levels in spontaneously allergic cats. *Vet Immunol and Immunop* 1998; 63 (3): 235-252.
31. Green, RH; Bightling, ChE; Bradding, P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 43-50.
32. Greenfeder, S; Umland, SP; Cuss, FM; Chapman, RW; Egan, RW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 667-683.
33. Guías GINA (Global Initiative for Asthma) 2011, en www.ginasthma.org, consultado 3 de marzo de 2012.
34. Haldar, P; Brightling, CE; Hargadon, B; et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360(10):973-84.
35. Hill, JK. Diseases of the respiratory organs, en *Jenkins WR (ed): The diseases of the cat*: 11-21, 1906.
36. Hirt, RA. Feline asthma: a review and new insights. *Eur J Comp Anim Pract* 2005; 15:141-151.
37. Hoffman, AM; Dhupa, N; Cimetti, L. Airway reactivity measured by barometric whole-body plethysmography in healthy cats. *Am J Vet Res* 1999; 60:1487-1492.
38. Hondras, MA; Linde, K; Jones, AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: 101-122.
39. Humbert, M; Corrigan, CJ; Kimmitt, P; et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:704-8.
40. Iwamoto, I; Kumano, K; Kasai, M; Kurasawa, K. Interleukin-12 prevents antigen-induced eosinophil recruitment into mouse airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 14: 1257-1260.
41. Johnson, LR; Vernau, W. Bronchoscopic findings in 48 cats with spontaneous lower respiratory tract disease (2002-2009). *Vet Intern Med* 2011; 25(2):236-43.
42. Johnson, L. Tos crónica en gatos, *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congress* 2009; Barcelona.
43. Kelly, HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 519-527.
44. Kirschvink, N; Delvaux, F; Snaps, F; Marlin, D; Sparkes, A; Clercx, C; Gustin, P. Non-invasive assessment of growth, gender and time of day related changes of respiratory pattern in healthy cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J* 2006;172:446-454.

45. Kirschvink, N; Hirt, RA; Delvaux, F; Vincke, G; Clercx, C; Gustin, P. Bronchoprotective effects of inhaled salmeterol, fenoterol and oxitropium in healthy cats. *J Vet Internal Med* 2003; 17: 747.
46. Kirschvink, N; Leemans, J; Delvaux, F; Snaps, F; Clercx, C; Gustin, P. Non-invasive assessment of airway responsiveness in healthy and allergen-sensitised cats by use of barometric whole body plethysmography. *Vet J*. 2007; 173:343-352.
47. Kirschvink, N; Leemans, J; Delvaux, F; et al. Inhaled fluticasone reduces bronchial responsiveness and airway inflammation in cats with mild chronic bronchitis. *J Feline Med Surg* 2006; 8:45-54.
48. Kobzik, L. El pulmón, en *Robbins Patología estructural y Funcional*, 6° Ed, Mc Graw Hill, Capítulo 16:743-747, 2000.
49. Korn, SH; Wouters, EF; Wesseling, G; Arends, JW; Thunnissen, FB. Interaction between glucocorticoids and beta2-agonists: beta 2 and glucocorticoid-receptor mRNA expression in human bronchial epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 1998; 56:1561-9.
50. Lazarus, SC; Boushey, FA; Fahy, JV; Chibhilli, VM; Lemanske, RF; Sorknes CA. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: arandomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2011; 285 (20):2583-93.
51. Leckie, MJ, ten Brinke, A.; Khan, J; et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144–2148.
52. Lee-Fowler, TM; Cohn, LA; DeClue, AE; Spinka, CM; Ellebracht, RD; Reiner, CR. Comparison of intradermal skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009;132(1):46-52.
53. Lee-Fowler, TM; Cohn, LA; DeClue, AE; Spinka, CM; Reiner, CR. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009;129(1-2):49-56.
54. Lee-Fowler, TM; Guntur, V; Dodam, J; Cohn, LA; DeClue, AE; Reiner, CR. The tyrosine kinase inhibitor masitinib blunts airway inflammation and improves associated lung mechanics in a feline model of chronic allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158(4):369-74.
55. Leemans, J; Kirschvink, N; Bernaerts, F; Clercx, C; Cambier, C; Gustin, P. A pilot study comparing the antispasmodic effects of inhaled salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide using different aerosol devices on muscarinic bronchoconstriction in healthy cats. *Vet J* 2009; 180 (2):236-245.
56. Leemans, J; Kirschvink, N; Clercx, C; Snaps, F; Gustin, P. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J* 2012; 192(1):41-8.
57. Leemans, J; Kirschvink, N; Bernaerts, F; Clercx, C; Snaps, F; Billen, F; Gustin, P. Salmeterol or doxycycline do not inhibit acute bronchospasm and airway inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *Vet J* 2012; 192 (1):49-56.
58. Lim, S; Crawley, E; Woo, P; Barnes, PJ. Haplotype associated with low interleukin-10 production in patients with severe asthma. *Lancet* 1998; 352: 113.
59. Maneechotesuwan, K; Sujaritwongsanon, P; Suthamsmai, T. IgE production in allergic asthmatic patients with different asthma control status. *J Med AssocThai* 2010; 93:71-8.
60. Marini, M; Vittori, E; Hollemborg, J; Mattoli, S., Expression of the potent inflammatory cytokines, granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-6 and interleukin-8 in bronchial epithelial cells of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1001-1009.
61. Menzies-Gow, AN; Flood-Page, PT; Robinson, DS; Kay, AB. Effect of inhaled interleukin-5 on eosinophil progenitors in the bronchi and bone marrow of asthmatic and non- asthmatic volunteers. *Allergy* 2007; 37:1023-1032.
62. Moise, NS; Wiedenkeller, D; Yeager, AE; Blue, JT; Scarlett, J. Clinical, radiographic, and bronchial

- cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1989;194:1467-1473.
63. Moriello, KA; Stepien, RL; Henik, RA; Wenzel, LJ. Pilot study: prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small-airway disease without concurrent skin disease. *Vet Dermatol* 2007; 18(2):94-100.
64. Neveu, WA; Allard, JL; Raymond, DM; Bourassa, LM; Burns, SM; Bunn, JY. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir Res* 2010; 11: 28.
65. Ni Chroinin, M; Greenstone, I; Lasserson, TJ; Ducharme, FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
66. Norris, C; Reiner, C; Decile, K; et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135, 117-131.
67. Obaidi, AH; Samarai, AG; Samarai, AK; Janabi JM. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J Asthma* 2008; 45: 654-63.
68. Padrid, P. Feline asthma. Diagnosis and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30:1279-1293.
69. Pang, L; Knox, AJ. Regulation of TNF-alpha-induced eotaxin release from cultured human airway smooth muscle cells by beta 2-agonists and corticosteroids. *Faseb J* 2001;15:261-269.
70. Pisano, P; Balás, A; Rudman, E; Bokenhans, R; Gómez, N. Estudio retrospectivo de 56 gatos asmáticos. Período Marzo 2005-Septiembre 2009. Hospital Escuela, Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. *XI Jornadas De Divulgación Técnico Científicas 2010*, Facultad De Ciencias Veterinarias, UNR, Casilda, UNR Editora: 221-222.
71. Pisano, P; Bokenhans, R.; Rudman, E.; Castillo, V.; Gómez, N. Prevalencia de enfermedades respiratorias en los gatos período marzo 2005-mayo 2009, Hospital Escuela, FCV, UBA. *Gas Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica*, Mar del Plata, 2009.
72. Pisano, P; Castillo, V; Mira, G; Fontanals, A; Passeri, C; Gómez, N. Evaluación de la IgE total y alérgeno específica en gatos asmáticos; *XII Congreso Nacional de A.V.E.A.C.A*, Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina, 23 y 24 de agosto de 2012. Formato Póster
73. Pisano, P; Castillo, V; Passeri, C; Mira, G; Fontanals, A; Gómez, N; Evaluación de la inmunoglobulina E (IgE) sérica total en gatos asmáticos, *XIII Jornadas de Divulgación Técnico Científicas de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNR, Casilda*, 6 de agosto de 2012. Letras de Casilda: 261-262.
74. Pisano, P; Mira, G; Fontanals, A; Castillo, V; Gómez, N. Evaluación del Eje Tiroideo y de las Interleuquinas Séricas en Gatos Asmáticos. *XI Jornadas De Divulgación Técnico Científicas 2010, Facultad De Ciencias Veterinarias, UNR, Casilda*, UNR Editora: 223-224.
75. Prost, C. P-45 Treatment of allergic feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: 20 cats. *Vet Dermat* 2004; 15: 55.
76. Reiner, CR; Brownlee, L; Decile, KC; Seguin, B; Berghaus, RD; et al. Inhaled flunisolide suppresses the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, but has minimal systemic immune effects in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2006; 20:57-64.
77. Reiner, CR; Byerly, JR; Berghaus, RD; et al. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet Immunol and Immunop* 2006; 110: 141-153.
78. Reiner, CR; Decile, KC; Byerly, JR; Berghaus, RD; Walby WE; et al. Effects of drug treatment on inflammation and hyperreactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 2005; 66:1121-1127.
79. Reiner, CR; DeClue, AE; Rabinowitz, P. Results of pathophysiological studies suggest important similarities between human and feline responses to inhaled allergens. Asthma in humans and cats: is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments?

- Environ Res* 2009;109(5):634-40.
80. Reinero, C. Feline immunoglobulin E: Historical perspective, diagnostics and clinical relevance. *Vet Immunol and Immunop* 2009; 132, 13–20.
81. Reinero, C. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J* 2011; 190(1):28-33.
82. Rozanski, EA; Hoffman, AM. Lung function and inhaled albuterol in cats with asthma. *J Vet Inter Medicine* 1999; 13:259.
83. Schwarze, J; Hamelmann, E; Cieslewicz, G; et al. Local treatment with IL-12 is an effective inhibitor of airway hyperresponsiveness and lung eosinophilia after airway challenge in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 86-93.
84. Sindi, A; Todd, DC; Nair, P. Antiinflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009; 136:145-154.
85. Stoloff, SW; Kelly, HW. Updates on the Use of Inhaled Corticosteroids in Asthma; *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(4):337-344.
86. Taglinger, K; Helps, CR; Day, MJ; Foster, AP. Measurement of serum immunoglobulin E (IgE) specific for house dust mite antigens in normal cats and cats with allergic skin disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2005.1;105(1-2):85-93.
87. Trimmer, AM; Griffin, CE; Rosenkrantz, WS. Feline immunotherapy. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21(3):157-61.
88. Tizard, I. *Inmunología Veterinaria, 8° Ed.* Elsevier España; Capítulo 8: 70-80; 2009.
89. Usmani, OS; Maneechotesuwan, K; Adcock, IM; Barnes, PJ. Glucocorticoid receptor activation following inhaled fluticasone and salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:616.
90. Van der Pouw Kraan, TC; Boeije, LC; de Groot, ER; et al. Reduced production of IL-12 and IL-12-dependent IFN-gamma release in patients with allergic asthma. *J Immunol* 1997;158(11):5560-5.
91. Venema, C; Paterson, C. Feline asthma: Whats new and where might clinical practice be heading? *J Feline Medicine and Surgery* 2010; 12: 681-692.
92. Walsh, GM. Targeting airway inflammation: novel therapies for the treatment of asthma. *Curr Med Chem* 2006; 13(25):3105-11.
93. Walsh, GM. Emerging drugs for asthma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009; 14 (1):205.
94. www.aerokat.com, consultado 3 de marzo de 2012.
95. Weatherall, M; Wijesinghe, M; Perrin, K; et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010; 65:39-43.
96. Wenzel, SE. Asthma: definig of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-13.
97. Yamagata, T; Ichinose, M. Agents against cytokine synthesis or receptors. *Eur J Pharmacol* 2006; 8;533(1-3):289-301.
98. Yokoyama, A; Kohno, N; Fujino, S; Hamada, H; Inoue, Y; Fujioka, S; et al. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1354-1358.

