



**Universidad Nacional del Litoral**  
Facultad de Ciencias Veterinarias

# **Carrera Especialización en Salud de los Animales de Compañía**

## **“COMPLEJO GINGIVITIS ESTOMATITIS FELINA”**

Autor : Heffel, Silvia Soledad

Director : Sandra Haydeé Pepino

**Esperanza**

**2017**

## 1. INTRODUCCION

De las enfermedades inflamatorias orales comúnmente observadas en la práctica veterinaria, la gingivostomatitis crónica felina (GECF) ha sido la más investigada, sin embargo, su etiología sigue siendo en gran medida indeterminada (Lommer, 2013).

El complejo Gingivostomatitis Crónica Felina es un síndrome clínico caracterizado por una intensa reacción inflamatoria gingival y por la presencia de lesiones difusas o focales en la mucosa alveolar, lingual y bucal, de carácter ulcerativo o úlcero-proliferativo, que pueden llegar a la región de las fauces o arco glosopalatino (Santos et al, 2016). Es una enfermedad muy frecuente y representa la segunda patología oral más observada en gatos y la dolencia estomatológico-dentárias más debilitantes y frustrantes de esta especie (Costa Matías, 2014), que lleva a un estado de depresión o agresividad, lo que conlleva a claros signos de retiro social. La pérdida de peso secundaria a la disfagia y la anorexia también son comunes (Gracis, 2015). Recibe múltiples denominaciones, basadas en la distribución de las lesiones y su aspecto histopatológico (Casanova et al, 2016 ).

Se trata de una condición idiopática, considerando el hecho de que todavía no se ha identificado un solo agente causal responsable del proceso de la enfermedad, que se cree, ocurre cuando los gatos afectados plantean una respuesta inmune inapropiada frente a un rango de antígenos orales, algunos de los cuales son una parte normal del ambiente oral, mientras que otros son patógenos potenciales en su propio derecho. (Cannon, 2015) y, desafortunadamente, puede haber una o más causas iniciadoras que desencadenan este evento (Greenfield, 2017). Recientemente, varios estudios han correlacionado una mayor prevalencia de infección con FCV (Fernandez et al, 2016). A la luz de las dificultades para establecer asociaciones entre GECF y un agente infeccioso particular, el tratamiento de la enfermedad plantea desafíos considerables a los médicos clínicos porque las lesiones a menudo no responden positivamente al tratamiento. (Rollim, 2016).

## **2. OBJETIVOS**

- Realizar una recopilación con base científica, reciente y relevante, acerca de la etiopatogenia del GECF
- Exponer los desafíos terapéuticos de manejo a largo plazo cuando las lesiones no responden al tratamiento o los efectos secundarios son inaceptables.
- Contribuir a comprender la importancia de esta dolencia y procurar establecer las mejores formas de control y tratamiento.

## INDICE GENERAL

1. Introducción.....	2
2. Objetivos .....	3
2. Revisión Bibliográfica .....	11
2.1. Terminología .....	11
2.2. Definiciones.....	11
2.3. Prevalencia .....	12
2.4. Epidemiología .....	13
2.4.1. Sexo .....	13
2.4.2. Raza.....	13
2.4.3. Edad .....	14
2.4.4. Nutrición .....	13
2.4.5. Enfermedades Preexistentes .....	13
2.5. Etiopatogenia .....	14
2.5.1. Agentes Primarios .....	15
2.5.1.1. Bacterias .....	15
2.5.1.1.2. Microbioma oral felino.....	15
2.5.1.1.3. Microbioma oral felino en condiciones de inflamación .....	16
2.5.1.1.4. Placa Bacteriana .....	17
2.5.1.2. Virus y GEFCF .....	19
2.5.1.2.1. Calicivirus Felino (CVF) .....	19
2.5.1.2.2. Herpesvirus Felino (HVF).....	20
2.5.1.2.3. Asociación entre las retrovirales felina y la FCGS.....	21
2.5.1.2.4. Virus da inmunodeficiencia felina (VIF) .....	21
2.5.1.2.5. Virus da leucemia felina (VLFe).....	23
2.5.1.3. Respuesta Inmune .....	24
2.5.1.3.1. Mecanismo de defensa de la cavidad oral .....	24
2.5.1.3.2. Receptores Toll Like .....	25
2.5.1.4. Stress .....	27
2.5.1.5. Antígenos alimentarios .....	28
2.6. Signos clínicos .....	28
2.7. Lesiones .....	29
2.8. Enfermedades Comórbidas .....	31

2.9. Diagnóstico.....	32
2.9. 1. Anamnesis .....	32
2.9.2. Examen oral .....	32
2.9.3. Exames complementarios.....	31
2.9.3.1. Histopatología .....	35
2.9.3.2. Hematología y Proteinograma .....	36
2.9.3.3. Microbiología .....	36
2.9.3.4. Pruebas Serológicas .....	37
2.9.3.4. Diagrama dental y Exámen Radiográfico .....	37
2.9.4. Diagnóstico Diferencial .....	38
2.9.4.1. Gingivitis Juvenil .....	38
2.9.4.2. Enfermedad Periodontal .....	39
2.9.4.3. Granuloma Piógeno .....	39
2.9.4.4. Granuloma Eosinofílico Felino.....	40
2.9.4.5. Estomatitis Paradental Ulcerativa Crónica .....	40
2.9.4.6. Neoplasias .....	41
2.10. Tratamiento .....	41
2.10.1. Profilaxis Dental .....	42
2.10.2. Exodoncia .....	43
2.10.3. Cuidados Postquirurgicos.....	44
2.10.4. Manejo Dietetico y Ambiental .....	45
2.10.5. Tratamiento Médico .....	45
2.10.5.1. Antibióticos .....	46
2.10.5.2. Administración de Antiinflamatorios .....	46
2.10.6. Tratamiento Refractario GEFC .....	47
2.10.6.1. Ciclosporina .....	48
2.10.6.2. Interferon Omega Recombinante Felino.....	49
2.10.6.3. Corticoides .....	50
2.10.6.4. Terapia Laser CO2 .....	51
2.10.6.5. Terapia de Células Madre Derivadas de Adipositos .....	52
2.11. Prevención .....	53
2.12 . Pronóstico .....	53
2.13. Conclusión .....	54
2.14. Anexos .....	56

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. – Nomenclatura Inflamación oral y orofaríngea.....	57
Tabla 2. – Frecuencia de gingivitis según el sexo .....	58
Tabla 3. – Frecuencia de gingivitis según la franja etaria .....	58
Tabla 4. – Índice de Actividad GECF .....	59
Tabla 5. – Clasificación del complejo GECF .....	60
Tabla 6. – Diagrama Dental Felino .....	61
Tabla 7. – Bacterias en la cavidad oral Felina .....	62

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. – Abundancia Relativa de los Phyla del microbioma oral felino según dietas secas y húmedas .....	63
Figura 2. – Árbol de familias y especies bacterianas de las placas subgingivales .....	64
Figura 3. – Anatomía Cavidad Oral Felina .....	65
Figura 4. – Terminología correcta observada en la GECF .....	66
Figura 5. – Infiltrado Inflamatorio asociado a la GECF .....	67
Figura 6. – Grado de puntuación histológica en biopsias con GECF .....	68
Figura 7. – Gingivitis Juvenil .....	69
Figura 8. – Úlcera Eosinofílica .....	69
Figura 9. – Radiografía Dental .....	70
Figura 10. – Severa inflamación oral caudal .....	71

## ABREVIATURAS

ADN	Acido Desoxiribonucleico
AVDC	American Veterinary Dental College
CD 4	Linfocito T Helper CD 4 +
CD8	Linfocito CD8 +
CRI	Unión Cemento Esmalte
CUPS	ChronicUlcerative Paradental Stomatitis
EAR	Estomatitis Aftosa Recurrente
ELISA	Ensayo de Inmunoabsorción ligado a enzimas
EMM	Extended Medical Management
FCV	Calicivirus Felino
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
FHV	Herpesvirus Felino
FeVL	Virus de la Leucemia Felina
FIV	Virus de la Inmunodeficiencia Felina
FRLS	Lesión Resortiva Felina
IHQ	Inmunohistoquímica
IL	Interleuquina
IV	Intravenosa
LROF	Lesiones de Reabsorción Odontoclástica Felina
LRD	Enfermedad de Reabsorción de las Raíces Dentales
MALT	Tejido Linfoide Asociado a Mucosa
MG	Línea Mucogingival
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MSC	Células Madres Mesenquimales
MU	Unidades de Millón

OR	Resorción Osea
OTU	Unidades Taxonómicas Organizadas
PAMPs	Patrones Moleculares Asociados a Patógenos
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PD	Enfermedad Periodontal
PME	Partial-mouth tooth extraction
PRRs	Patrones de Respuesta Altamente Conservados
SDAI	Estomatitis Disease Activity Index
SRD	Sin Raza Definida
TLR	Tool Like Receptor
TLRs	Receptores Tool—Like asociados a Superficie

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar se lo dedico al forjador de mi camino, mi padre celestial, el que me acompaña y siempre me levanta de mis continuos tropiezos.

Agradecer a mi compañero de vida, mi esposo Daniel, por su inmenso amor, por ser mi luz y mi bastión en plena tormenta. Gracias por creer en mi.

A mi padre y madre por todo el apoyo, cariño y amor que me dieron en toda mi vida y que intentaré retribuir siempre de la misma forma.

Agradecer a la Facultad de Ciencias Veterinarias por haberme permitido concretar mi primer gran sueño y por haber sido mi casa durante los mejores años de mi vida. Quiero agradecer a mi directora de tesis, la Dra. Sandra Haydee Pepino por haber acogido mi plan para la realización de este trabajo de brazos abiertos, por la atención y el apoyo y por haberme dado la fuerza que mucho he necesitado.

Para todos los amigos / amigas que fui ganando a lo largo de mi paso por la especialidad , un muchas gracias por todos los momentos compartimos juntos.

Y por ultimo a mi esmeralda alada , por su cariño y fidelidad.

A todos ellos, muchas gracias.

## **2. REVISION BIBLIOGRAFICA**

### **2.1. TERMINOLOGIA**

Como sinónimos de la GECF se suelen asignar nombres: estomatitis felina intratable, gingivitis plasmacítica, faringitis, estomatitis gingival crónica felina, la gingivitis, estomatitis plasmacítica-linfocítica, faringitis gingivitis plasmocítica, faringitis linfocítica laríngeo, linfoplasmocítica Glossofaringitis (Santos et al, 2016 ). Muy a menudo a la enfermedad se la denomina Gingivostomatitis Linfoplasmocítica, ya que microscópicamente presenta un infiltrado de una población de células compuesta principalmente de los plasmócitos, en su mayoría productores de inmunoglobulina IgG, seguido de linfocitos T (Rolim, 2014). El uso del término gingivitis-estomatitis se recomienda cuando se describe una inflamación general en las encías y la cavidad oral (Sanchez et al, 2013).

### **2.2. DEFINICIONES**

La gingivostomatitis crónica felina (GECF) es una inflamación crónica severa, dolorosa, proliferativa y ulcerativa de la cavidad oral que puede afectar a una variedad de sitios, caracterizados por inflamación recurrente o crónica, generalizada o localizada de la mucosa oral y la encía (Mathew, 2014). Es un síndrome inflamatorio que presenta un carácter crónico con re agudizaciones (Filipa, 2016). Existe una variación considerable en la gravedad, distribución y extensión de la inflamación entre los casos y en su respuesta al tratamiento (Cannon, 2015). Los diferentes nombres utilizados en la literatura se refieren a menudo a una variedad de signos clínicos y los términos utilizados, generalmente se han definido de manera diferente en cuanto a la localización de las lesiones dentro de la cavidad oral (Doalieslager, 2013). Por ejemplo, el mucositis caudal se refiere a la inflamación de la mucosa que rodea del tejido caudal a las arcadas dentales, incluyendo la región dorsal del paladar blando, mucosa vestibular, lateralmente, y el arco glosopalatino, caudalmente (Davis, 2015).

El American Veterinary Dental College (AVDC) ha propuesto una nomenclatura estándar para describir el sitio y el carácter de las lesiones orales en las lesiones inflamatorias: (Tabla 1) :

**Gingivitis:** inflamación del margen gingival

**Periodontitis:** inflamación del ligamento periodontal y el hueso alveolar

**Mucositis:** inflamación de la mucosa oral

**Mucositis alveolar:** en la inflamación de la mucosa que cubre el hueso que cubre las raíces del diente

**Mucositis labial:** en la inflamación de la mucosa que recubre los labios

**Mucositis bucal:** en la inflamación de la mucosa de la mejilla

**Mucositis caudal:** en la inflamación de la mucosa de la cavidad oral caudal adyacente a los pliegues palatoglosales y fauces (Cannon, 2015). Esta presentación se denominó anteriormente faucitis, pero ahora se conoce como mucositis caudal (Brook et al, 2014).

**Estomatitis:** amplia propagación oral de la lesión inflamatoria que va más allá de la gingivitis y periodontitis, que también puede extenderse en tejidos submucosos (por ejemplo, la mucosidad caudal marcada que se extiende a los tejidos sub mucosos puede denominarse estomatitis caudal) ( Cannon, 2015) .

### 2.3. PREVALENCIA

Es la tercera enfermedad de la cavidad oral felina que tiene mayor prevalencia (Adler et al, 2016). La GECF afecta entre el 0,7% y el 10% de la población general mundial de gatos (Greenfield, 2017), y el 72% de los especialistas dentales veterinarios documentan una casuística de más de 1 caso / semana (Jennings, 2015). Pocos estudios han investigado la prevalencia de GECF. Una encuesta de la American Dental Society encontró que el 62% de los veterinarios estaban lidiando con al menos un caso por semana (Dolieslager, 2013).

## **2.4. EPIDEMIOLOGIA**

### **2.4.1. SEXO**

En la actualidad se determinó, que los gatos machos poseen una mayor incidencia de presentación y una de las posibles explicaciones reside en el comportamiento más agresivo de estos animales en comparación con las hembras, lo que aumenta la posibilidad de contacto con agentes infecciosos (Rollim, 2016). La Tabla 2 muestra las frecuencias de gingivitis según el sexo y la asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,072$ ). Lo que demuestra que la proporción de machos con gingivostomatitis crónica es mayor que la proporción de hembras (Fugita, 2016) .

### **2.4.2. RAZA**

Hay evidencia de que las razas asiáticas son más comúnmente afectadas, indicando una probable predisposición genética. En humanos, como en los felinos, existe un factor hereditario para el desarrollo de estomatitis, conocido como "estomatitis aftosa recurrente" (EAR) (Matilde et al, 2013). Los gatos de las razas siameses, Abisinia, Persa, Himalaya y Birmania son citadas como predispuestas, por presentar lesiones características de la GEFC normalmente de forma más acentuada, lo que podría indicar predisposición genética (Pereyra, 2015). Estas razas presentan algunas de las formas más graves de la enfermedad, debido a los factores de orden genético (Santos et al, 2016). El componente genético y la conformación de la cavidad oral pueden ser la base de la aparición de gingivostomatitis en los gatos de cría puros (Filipa, 2016) .

### **2.4.3. EDAD**

La edad media de presentación es de 8 años y la ocurrencia está comprendida entre 3 y 15 años de edad (Santos et al, 2016). Un estudio reciente mostró que los gatos más viejos, así como los más jóvenes (1-2 años de edad) tienen lesiones más graves, aunque también se pueden afectar a gatos jóvenes alrededor de la edad de 2 años con lesiones que evolucionan hacia manifestaciones más severas y generalizadas (Rollim, 2016). La Tabla 3 muestra las frecuencias de signos de la estomatitis crónica felina según la edad y se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Así, la proporción de animales entre 6 y 10 años con enfermedad fue mayor que las otras edades (Fugita, 2016).

### **2.4.4. NUTRICION**

Los gatos callejeros se ven particularmente afectados ya que son incapaces de mantener una dieta equilibrada y un adecuado aporte de vitaminas. La vitamina A es esencial para la función inmune normal, y las del complejo B y la Cobalamina son esenciales para la función de los glóbulos blancos, la formación de anticuerpos y la resistencia bacteriana. (Dokuzeilul et al, 2016). La alergia alimentaria es ocasionalmente implicada en la etiopatogenia del GECF, siendo en los gatos asociada a una respuesta antigénica a algunas proteínas de la dieta (Matilde et al, 2013).

### **2.4.5. ENFERMDADES PREEXISTENTES**

Las enfermedades de la cavidad oral pueden estar asociadas a otras enfermedades locales o sistémicas (Holmstrom, 2013). Las enfermedades dentales preexistentes pueden tener un efecto exacerbador y condiciones tales como enfermedad periodontal, LROD, son factores importantes que contribuyen a la respuesta hiperinmune global. (Wiggs 2015). La GECF es un proceso inflamatorio crónico considerado clínicamente continuo y progresivo a la periodontitis (Farcas 2014).

## 2.5. ETIOPATOGENIA

La etiología de la GECF sigue siendo difícil de alcanzar, pero generalmente se acepta que surge de una respuesta inmune inapropiada a la estimulación antigénica oral, de naturaleza potencialmente multifactorial y posiblemente con causas de incitación variables (Farcas et al, 2014). La resolución espontánea de la enfermedad no ha sido reportada en gatos afectados por la GECF (Arzi et al, 2015). Se han implicado innumerables enfermedades a partir de patógenos sistémicos (calicivirus felinos, herpesvirus, virus de la leucemia, virus de inmunodeficiencia y Bartonella), a enfermedades dentales (lesiones reabsortivas felinas, enfermedad periodontal), a hipersensibilidad (reacción excesiva a bacterias en placa, alergias alimentarias) (Winer et al, 2016) .

La patogénesis de estas enfermedades es compleja y heterogénea, pero implica sistemáticamente infiltración tisular principalmente por células efectoras T y B activadas (Arzi et al, 2015). Este particular hallazgo apoya la teoría de que la enfermedad surge de una respuesta aberrante a la estimulación crónica, oral, antigénica, derivada de infecciones víricas clínicas o subclínicas (Winer et al, 2016).

Es probable que numerosos factores implicados que actúan solos o en combinación entre ellos sean los responsables, como la genética, la nutrición, el medio ambiente, y la naturaleza crónica de diversas estimulaciones antigénicas que conducen a la disfunción del sistema inmune ( Vullo C, et al, 2014). Este síndrome se origina de un desequilibrio en esta interacción, con el aumento de las inmunoglobulinas séricas y una predisposición para responder con linfocitos B activadores policlonales demasiado exuberantes, responsables de producir una inflamación crónica local e inadecuada para controlar los antígenos virales y bacterianos (Perry et al, 2015).

## **2.5.1. AGENTES PRIMARIOS**

### **2.5.1.1. BACTERIAS**

### **2.5.1.2. MICROBIOTA ORAL FELINA**

La cavidad oral es el hogar de poblaciones microbianas complejas, diversas y abundantes, que juegan un papel crítico en la salud y la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que la cavidad oral felina es considerablemente más diversa, rica y uniforme que las comparables a los mismos índices en el microbioma oral canino, y parecen seguir una tendencia intra-especies para que la microbiota oral sea al menos “tan diversa como la microbiota intestinal” (Sousa Filho, 2015).

Las poblaciones microbianas y su composición genética han sido mal caracterizadas debido a las limitaciones en los métodos utilizados para las especies incultivables y desconocidas (Sturgeon et al, 2014). Actualmente, se utilizan métodos de secuenciación de genes ARN ribosómico (también conocido como ARNr 16S) amplificados por PCR de estas comunidades, lo que produce cada año cientos de miles de nuevas secuencias y ha revelado una vasta diversidad previamente oculta (Yarza et al, 2014). La mayor parte de lo que sabemos actualmente sobre las bacterias felinas se basa en el análisis de las secuencias de fitotipos de genes 16S rRNA de longitud completa (Dewhirst et al, 2015).

La comprensión de las especies que componen el microbioma oral del gato es importante por al menos dos razones. En primer lugar, es probable que, el microbioma oral felino tiene una profunda influencia en la salud oral y sistémica. En segundo lugar, la asociación de especies bacterianas orales con enfermedades específicas de salud o enfermedades felinas, requiere el conocimiento de las especies bacterianas presentes y los medios para identificarlas con precisión y rapidez (Dewhirst et al, 2015). La cavidad posee una diversidad de 14 phylums, de los cuales tres phyla son representativos: Bacteroidetes(31%), Firmicutes (24%) y Proteobacteria (21%) (Adler et al, 2016).

Las especies anaerobias facultativas más comunes son *Actinomyces*, *Pasteurella multocida* y *Propionibacterium*. *P. multocida* subsp. *multocida* y *P. multocida* subsp. *septica*. Un resumen de las bacterias orales que se han identificado en los gatos se muestra en la Tabla 8 (Doalieslager, 2013). Sin embargo, para cada gato y grupo de dieta, la frecuencia relativa de unidades taxonómicas puede variar (Figura 1 ) (Adler et al, 2016).

### 2.5.1.3. MICROBIOTA ORAL FELINA EN CONDICIONES DE INFLAMACION

En condiciones de salud, la tolerancia del sistema inmune permite que existan cientos de especies microbianas diferentes en la cavidad oral sin inducir una respuesta inflamatoria. Los microorganismos simbióticos indígenas se denominan el microbioma, que se define como material genético agregado de todos los microorganismos que viven en o en un hábitat definido (Davis, 2015). La GECF se asocia a una reducción de la diversidad de la flora oral saprófita y a la proliferación de bacterias anaerobias sobre todo, las gramnegativas (Cassanova et al, 2016).

El conocimiento de estas especies es un primer paso para comprender el potencial para mejorar la salud oral de los gatos a través de intervenciones dietéticas que alteran las proporciones de las especies influyentes (Harris et al, 2015). Utilizando métodos independientes de cultivo, *P. multocida* subsp. *Multocida*, *P. multocida* subsp. *Septica*, *Pseudomonas* sp., *Tannerella forsythia* y *Porphyromonas circumdentaria* fueron las bacterias predominantes asociadas con este síndrome (Sturgeon et al, 2013). Al comparar las poblaciones bacterianas de gatos enfermos, con poblaciones de gatos sanos, el germen que más frecuentemente se halla en cavidades orales de gatos con GECF es *Pasteurella multocida* subespecie *multocida*, lo cual, indica que podría ser un agente implicado en el desarrollo de la enfermedad (Cassanova et al, 2016). Por otra parte, Mathew, 2014 establece una relación significativa con *Tannerella forsythia*, quien podría ser importante en la estimulación de una respuesta inmune del huésped y desempeñar un papel en la etiopatogenia de esta enfermedad, ya que se asocia con un aumento en la expresión de mRNAs que codifican varias citocinas inflamatorias .

La respuesta del huésped a la continua exposición a un antígeno bacteriano y a los agentes de la placa dental, ocasiona una inflamación gingival, luego prosigue la inflamación periodontal, la cual resulta del desequilibrio entre la formación de la placa bacteriana y la respuesta inmunológica del huésped. Esto ocurre cuando hay alteración de la microbiota de la cavidad oral o cuando el nivel de inmunidad individual es afectado por factores ambientales. Cuando el mecanismo de defensa del huésped es activado, el objetivo es la localización y destrucción del antígeno, sin embargo, el tejido del propio huésped puede también ser destruido durante el proceso inflamatorio (Matilde et al, 2013). La gran cantidad de neutrófilos en la mucosa de los animales evaluados puede reflejar el componente bacteriano de la etiopatogenia de GECF, donde la presencia de diversas bacterias orales asociadas a la enfermedad fue referida (Dolieslager et al, 2013).

Sin embargo, aún no está definido si este papel es etiológico o se trata de una infección oportunista secundaria a otro proceso involucrado (Matilde et al, 2013).

#### **2.5.1.4. PLACA BACTERIANA**

En salud, la tolerancia del sistema inmune permite que existan cientos de especies microbianas diferentes en la cavidad oral sin inducir una respuesta inflamatoria. Los factores comensales de colonización producidos por las especies bacterianas simbióticas son capaces de modular la función de las células T CD4 + mediante la inducción de citocinas antiinflamatorias que permiten la coexistencia de organismos comensales sin inducir una orientación inmune (Lee et al, 2013). En otras palabras, los organismos comensales son tolerados porque suprimen la activación inmune. La enfermedad se desarrolla cuando el ambiente local se altera, dando lugar a la disrupción del microbioma (disbiosis) tal que la expresión de la citoquina cambia de tolerancia inmune a la inflamación (Davis, 2015). La microbiota interactúa estrechamente con el sistema inmunológico y las alteraciones en el estado inmune del huésped pueden producir cambios en la microbiota (Weese et al, 2015). En la GECF, la tolerancia del sistema inmune a la microbiota oral parece disminuir la regulación y se produce una hipersensibilidad inapropiada en respuesta a los microorganismos normalmente tolerados (Davis, 2015).

La placa bacteriana es una biopelícula de glicoproteínas salivares, bacterias y saliva. (Clarck, 2014). La mayoría de las especies microbianas existen conjuntamente dentro de esta matriz autoproducida, que típicamente se adhiere a las superficies de las mucosas bucales u otros dientes. La multitud de diferentes especies microbianas y su presencia dentro del mismo explica por qué el tratamiento antibiótico sistémico es generalmente ineficaz contra la enfermedad oral en general, y GECF en particular (Davis, 2015).

A medida que la placa se acumula en la región cerca de las encías y el interior del surco gingival, necesitamos un período de 24 a 48 horas para que la placa se estabilice y forme una colonia madura y este lista para iniciar el proceso inflamatorio periodontal. La respuesta inmunológica del organismo frente a la placa bacteriana acarrea tanto una gingivitis como una estomatitis (Matilde et al, 2013).

La gingivitis puede ocurrir dentro de 2-3 semanas desde que el biofilm de la placa bacteriana no se elimina. La gingivitis es esencialmente una condición reversible, siempre y cuando la placa se retire mecánicamente de la superficie del diente (Filipa, 2016).

Es posible que el huésped y el biofilm existan en una relación simbiótica; si la enfermedad nunca progresa a periodontitis, se mantiene esta simbiosis (Davis, 2015). Sin embargo, la enfermedad puede progresar a periodontitis que afecta al aparato de fijación (cemento, hueso alveolar y ligamento periodontal). Inicialmente se pierde la unión del tejido blando con el diente, seguida por la pérdida del hueso alveolar. En última instancia, puede perderse tanto apego, que el diente se desprende de la boca (Filipa, 2016). Luego, la inflamación periodontal resulta del desequilibrio entre la formación de la placa bacteriana y la respuesta inmunológica del huésped (Matilde et al, 2013).

En un estudio realizado por Harris et al, 2015; se tomaron muestras felinas subgingivales de placa bacteriana para identificar las especies asociadas con la gingivitis crónica. La lectura de la secuencia del ADNr 16S a partir de estas muestras de placa, generó más de un millón de lecturas e identificó un total de 267 unidades taxonómicas operativas después del análisis bioinformático y estadístico. Las unidades taxonómicas operativas (OTU) fueron : Firmicutes (29,96%), Bacteroidetes (21,78%), Proteobacteria (16,67%), Actinobacteria (8,22%), Spirochaetae (7,36%), Fusobacteria (3,62%) y Chlorobi (3,18%). También hubo otros 4 phyla que fueron identificados; Synergistetes (1,69%), Chloroflexi (1,31%), SR1 (0,95%) y TM7 (0,56%). El grupo raro representó el 4,7% restante de la secuencia. Un árbol filogenético inferido en el nivel de género se muestra en la Figura 2.

### **2.5.2. VIRUS FELINOS Y GECF**

En todos los animales afectados, se evidencia un aumento del número de linfocitos T en comparación con el número de linfocitos B, lo que sugiere la asociación con infecciones víricas (Rolim, 2016). Además, los análisis inmunohistoquímicos revelan que las células predominantes que infiltran la mucosa oral caudal en gatos afectados son principalmente células plasmáticas de isotipo CD7 + IgG, junto con células T CD8 + (citotóxicas), apoyando la hipótesis de que la infección viral puede ser uno de los factores iniciadores en el desarrollo de esta enfermedad (Milinda, 2013).

### 2.5.2.1. CALICIVIRUS FELINO

El calicivirus felino (FCV) se ha asociado con la presencia de GECF y se cree que desempeña un papel en el inicio de esta enfermedad (Thomas et al, 2017). Muchos estudios informan un nivel alrededor del 70% de los individuos crónicamente afectados (mostrando signos durante más de 6 meses) dieron positivo al aislamiento del virus después del frotis orofaríngeo (Wiggs, 2015). En los animales infectados, el virus está presente con altos títulos y se excreta activamente y, además, cuando la GECF se controla hay un decremento en la excreción, e incluso se ha relacionado la resolución de algunos casos con la desaparición del FCV (Cassanova et al, 2016). El calicivirus ha sido el protagonista por mucho tiempo de causar glositis y palatitis ulcerativa focal o multifocal aguda, así como desórdenes respiratorios agudos superiores (Hennet, 2014), puesto que se replica preferentemente en el epitelio de las tonsilas y la mucosa adyacente. Sin embargo, no todos los gatos infectados con FCV desarrollan GECF y es posible la resolución de esta última en gatos infectados, lo que sugiere que el estado de portador podría ser un requisito para la inducción de la GECF (Cassanova et al, 2016).

FCV se asocia significativamente y se relaciona con signos generales de malestar, como hiporexia, aumento de los ganglios linfáticos o letargo, así como asociación con la gravedad de la estomatitis (Fernandez et al, 2016).

El FCV es un virus de ARN no desarrollado, que tiene una región hipervariable en su proteína de la cápside que puede mutarse fácilmente dentro de un paciente individual. (David E, 2015).

No se ha identificado biotipo específico responsable de trastornos respiratorios agudos, enfermedad de las articulaciones (cojeras), enfermedad vesicular oral o gingivostomatitis crónica felina. La misma cepa puede inducir diferentes signos clínicos. Sin embargo, existen diferencias antigénicas entre los calicivirus relacionados con la "estomatitis" y los relacionados con trastornos respiratorios agudos. Los aislados de infecciones crónicas son antigénicamente más distantes de los aislados de cuadros agudos / respiratorios. Las variaciones antigénicas (resultantes de una serie de mutaciones) son inducidas por la presión inmunológica durante la infección crónica y constituyen un mecanismo de escape para el virus (Hennet, 2014). Esta mutación rápida, puede ser parcialmente responsable de la incapacidad para reproducir consistentemente GECF en gatos de control sanos después de la inoculación con un aislado de FCV de un gato afectado (David E., 2015). Es posible que el virus dañe las membranas celulares permitiendo una penetración

antigénica más fácil por otros agentes (Wiggs, 2015). Sin embargo, otros cofactores son necesarios antes de que este virus pueda causar enfermedad (Wiggs, 2015) como la naturaleza de la respuesta del huésped y los desarrollos (disbiosis) de la flora microbiológica oral (Perry et al, 2015).

#### **2.5.2.2. HERPESVIRUS FELINO**

FHV-1 es un miembro de la subfamilia de alphaherpesvirinae. Es un virus común entre los gatos con problemas respiratorios y también se conoce como virus de la rinotraqueitis felina (Doalieslager, 2013). Aunque el herpesvirus felino es visto en coincidencia con el CVF, se piensa que por sí solo no causa la GECF. La infección conjunta por CVF y HVF-1, en combinación con la placa bacteriana, estimulan el aumento de la infiltración linfocitaria en la mucosa oral (Rocha de Medina, 2016). En un estudio en el que se utilizó PCR, la prevalencia de gatos con estomatitis caudal, infectados por el CVF y el FHV-1 fue del 97% y del 13%, respectivamente. Según este estudio, la presencia de CVF fue directamente correlacionada con la estomatitis caudal, sin embargo, el HVF-1 no presentó correlación, tanto en los gatos infectados como en los no infectados por el CVF (Santos et al, 2016).

#### **2.5.2.3. ASOCIACIÓN ENTRE GENGIVOESTOMATITIS CRÓNICA FELINA Y RETROVIRALES FELINAS**

Los virus de la leucemia felina (FeLV) y de la inmunodeficiencia felina (FIV) pertenecen a la familia Retroviridae. La mayor prevalencia de infecciones retrovirales en gatos con enfermedad oral, indica que casi uno de cada siete gatos con una enfermedad oral tiene una infección retroviral (Dokuzeilul et al, 2016).

Curiosamente, las condiciones orales distintas de la inflamación no se asocian significativamente con un mayor riesgo de infección retroviral. Aunque parece haber un vínculo entre la inflamación oral y el estado viral, la mayoría de los tipos de inflamación oral, como la asociada con la reabsorción de los dientes, ocurren en los gatos en ausencia de FIV, FeLV, FCV y FHV, lo que sugiere un efecto etiológico adicional (Perry et al, 2015). El vínculo entre la inflamación y la desregulación inmune en la enfermedad oral

plantea dudas sobre si los virus inmunosupresores como los retrovirus contribuyen, directa o indirectamente, a la enfermedad inflamatoria oral en gatos (Kornya et al, 2014). Si bien es clínicamente importante conocer el estado inmunológico (es decir, FeLV o FIV positivo / negativo) del paciente en el momento del examen, estos procesos de la enfermedad no necesariamente pueden ser agentes causales, pero pueden contribuir a la morbilidad del paciente en la fase de curación del tratamiento (Greenfield, 2017).

#### **2.5.2.4. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA FELINA**

La infección por FIV puede resultar en disfunción inmunitaria progresiva, con un aumento correspondiente en una variedad de riesgos de enfermedades infecciosas (Weese et al, 2015). Los gatos con estomatitis se asocian con mayor riesgo de seropositividad al FIV (Kornya et al, 2014).

Es un lentivirus capaz de inducir una pérdida progresiva de linfocitos CD4 + y CD8 +, debido a su tropismo por linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células del sistema nervioso central. Esta alteración permite la ocurrencia de infecciones crónicas y recurrentes debido al síndrome de inmunodeficiencia (Filho et al, 2015).

La infección es subclínica durante varios años sin signos manifiestos de enfermedad y, por lo tanto, la infección no se diagnostica hasta que avanza la edad, ya que existe una mayor exposición potencial retroviral, lo que aumenta la probabilidad de detectar la infección (Perry et al, 2015). La seropositividad para FIV, se ha asociado significativamente con la presencia de enfermedad inflamatoria oral en felinos y se ha encontrado una infección simultánea con FIV, FCV o FHV en gatos con GECF (Kornya et al, 2014). La infección por este virus puede tener un papel en este síndrome, ya que contribuye a una respuesta aberrante a los antígenos orales y predispone al gato a infecciones secundarias (Wiggs, 2015).

Kornya et al. (2014) investigaron la asociación entre salud oral y seropositividad para FIV. La seroprevalencia de FIV fue del 2,1% en gatos con gingivitis, 10,8% en gatos con periodontitis, 12,3% en gatos con estomatitis, 4,9% en gatos con otras enfermedades orales y 1,3% en gatos con buena salud oral. Los gatos con periodontitis y, principalmente, estomatitis, tuvieron un riesgo significativamente mayor de ser seropositivos para FIV que gatos con buena salud oral.

En un estudio realizado por Weese et al., (2015) se evaluaron muestras de cavidad oral para analizar el impacto de FIV en la microbiota oral felina. Los gatos infectados con FIV tenían abundancias significativamente más altas de Fusobacteria y Actinobacteria, además, tuvieron abundancias relativas significativamente más altas de varias clases bacterianas incluyendo Fusobacteria, Actinobacteria, Esfingobacterias y Flavobacterias. La gran presencia de plasmocitos en el infiltrado inflamatorio, junto con la disminución de linfocitos puede ser explicada por la acción inmunosupresora del virus de la VIF, lo que refleja la naturaleza viral y bacteriana en la etiopatogenia de la enfermedad (Filho et al, 2015). Los gatos infectados por VIF son más susceptibles a desarrollar gingivostomatitis crónica. La remisión de las lesiones ulcerativas-proliferativas después de la terapia antiviral pone el VIF en la patogénesis del proceso, ya que las lesiones orales mejoran (Santos, 2014). Los gatos positivos VIF que tienen GECF a menudo resultan ser más refractarios al tratamiento que los gatos negativos al retrovirus (Cannon, 2015).

#### **2.5.2.5. VIRUS DE LA LEUCEMIA FELINA**

El grado de acción del virus de la leucemia felina (FeLV) en la etiología de la GECF, aún no se encuentra debidamente establecido. Los estudios realizados en gatos con GECF sitúan su prevalencia entre el 0 y el 17% de la población (Santos, 2014).

El efecto de la infección por FeLV es probable que sea indirecto a través de la inmunosupresión sistémica en lugar de ser a través de mediadores liberados por leucocitos infectados con retrovirus que han migrado a la mucosa oral (Kornya et al, 2014). Los factores de riesgo asociados a la infección por FeLV son acceso a la calle, donde hay posibilidad de contacto con gatos infectados, y gatos habitantes de refugios o grandes agregados (Hagiwara, 2016). Las tasas de seropositividad del retrovirus son significativamente mayores en gatos con enfermedad oral inflamatoria (Perry et al, 2015). Kornya et al. (2014) investigaron la asociación entre salud oral y seropositividad para FeLV. La seroprevalencia de FeLV fue del 5,3% en gatos con gingivitis, 8,1% en gatos con periodontitis, 10,2% en gatos con estomatitis, 4,1% en gatos con otras enfermedades orales y 2,2% en gatos con buena salud oral. La presencia de cualquier enfermedad inflamatoria oral, pero principalmente estomatitis, se asoció con un riesgo significativamente mayor de ser seropositivos para FeLV que los gatos con buena salud oral. Por lo que cabe concluir que aquellos gatos con cualquier enfermedad oral

inflamatoria son significativamente más propensos a ser seropositivos para el FeLV que los gatos sanos (Kornya et al, 2014).

Rolim et al. (2016) recogió swabs y muestras de tejido de lesiones orales de gatos para evaluar la presencia de FIV y FeLV. Las muestras de los hisopos fueron analizadas por medio de PCR y las muestras de tejido por medio de inmunohistoquímica (IHC). En la PCR, el 15,4% fue positivo para FIV, el 34,6% positivo para FeLV y el 7,7% coinfectados. En las muestras de tejido, los antígenos de FeLV fueron marcados por la IHC (30,8%), pero los antígenos de FIV no fueron marcados. En este estudio, FeLV fue el agente infeccioso más prevalente, por lo que es posible que el FeLV desempeñe un papel en la etiología de la GEFC .

### **2.5.3. RESPUESTA INMUNITARIA**

#### **2.5.3.1. MECANISMO DE DEFENSA DE LA CAVIDAD ORAL**

Los factores que juegan un papel importante en la protección de la cavidad oral ante los patógenos incluyen: el epitelio oral estratificado, la secreción salival, el líquido crevicular gingival, la microbiota residente y el Tejido Linfoide Asociado a Mucosa (MALT). El epitelio de la mucosa oral y la mucosa de revestimiento son los tejidos afectados principalmente por la inflamación oral. El epitelio de la mucosa masticatoria es queratinizado y estratificado. Es inextensible y bien adaptado a la abrasión permanente. El epitelio de la mucosa de revestimiento es más grueso que el de la mucosa masticatoria y no está queratinizado. La saliva tiene una función diluyente y neutralizante además de los efectos antimicrobianos a través de enzimas e Inmunoglobulinas (Sousa Filho, 2015).

La población de células inmunes de la cavidad oral felina incluye, agregados de linfocitos individuales y células dendríticas (DC), macrófagos y mastocitos. En el epitelio son comunes linfocitos T CD3 + y CD8 +, siendo menos presente los linfocitos CD4 +. Las células dendríticas MHC clase II también se distribuyen en el epitelio, como también en la región subepitelial, donde forman grupos con los linfocitos T CD4 + y CD8 +, llamados "clusters". En la lámina propia y submucosa, los mastocitos son más numerosos, además se encuentran plasmócitos en pequeñas cantidades, siendo estos más abundantes alrededor del estroma de las glándulas salivares (Sousa Filho, 2015). Los mastocitos son un importante grupo celular en el sistema inmunitario innato y pueden influir en la

respuesta inmune liberando mediadores tales como citoquinas, aminas vasoactivas y enzimas (Kornya et al, 2014).

Las células inmunes en la mucosa oral de gatos con GECF también se han evaluado y las células más prevalentes en la mucosa fueron CD79a +, IgG + y L1 +. Las células CD3 + también se detectaron con células CD8 + que eran más frecuentes que las células CD4 +. Los mastocitos representaron una pequeña proporción de las células, pero fueron más altos en comparación con estudios previos en el gato sano (Doalieslager, 2013).

### **2.5.3.2. RECEPTORES TOOL LIKE**

La inmunidad innata juega un papel clave en la inflamación aguda actuando como el sistema de defensa principal del huésped para responder rápidamente a los insultos microbianos y al daño tisular. Para lograr estas funciones, las familias de receptores de reconocimiento de patrones altamente conservados (PRRs) han evolucionado para poblar membranas celulares y compartimentos citosólicos de células inmunes especializadas. Además de las señales de peligro derivadas de patógenos, algunos de estos receptores también conducen inflamación estéril tras el reconocimiento de moléculas endógenas que pueden acumularse, alterarse o liberarse después de la muerte celular, daño tisular y disfunción metabólica. Hasta la fecha, el sistema inmunitario innato de los vertebrados comprende receptores tipo Tool (TLRs) ligados a la membrana endolisosomal (De Nardo, 2015). Los receptores Tool-like (TLR) son importantes en la defensa temprana del huésped. Después de la unión a los ligandos, los TLRs activan las moléculas del adaptador, conduciendo a la inducción o a la supresión de los genes que influyen la respuesta inflamatoria. De esta manera, los patógenos involucrados en los procesos de la enfermedad que conducen a la GECF producen respuestas de citoquinas activando TLRs específicos.

En un estudio realizado sobre biopsias mucosas de 28 gatos con GECF Y 8 gatos sanos, se determinaron los niveles de ARNm de receptores de citocinas y de receptores tipo Tool (TLR). Los niveles de TLR (TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR9) y citoquina (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF-, IFN-) mRNA se determinó utilizando PCR. En el grupo con GECF se observó un aumento estadísticamente significativo en los niveles de ARNm de TLR2, TLR7, TNF-, IFN-, IL-1 e IL-6 en comparación con el grupo sano. En los gatos en los que

*Tannerella forsythia* estuvo presente, se observaron aumentos estadísticamente significativos en los niveles de ARNm de TLR2, TLR4, TLR7, TLR9, TNF e IL-1 en comparación con los gatos en los que este patógeno putativo estaba ausente. También se observaron incrementos estadísticamente significativos en la expresión de mRNA en gatos que albergaron calicivirus felinos (FCV) (TLR2, IL-1, IL-6, IFN-) y *Porphyromonas circumdentaria* (TLR2, TLR3) en comparación con los gatos en los que no existían patógenos putativos. Lo cual, permitió concluir que la expresión de mRNA para varios TLRs y citoquinas se eleva en la GECF y se observó una correlación positiva entre la gravedad de la enfermedad clínica y la presencia de FCV (Doalieslager, 2013).

### **2.5.3.3. RESPUESTA INMUNOLOGICA Y GECF**

A pesar de que no se ha encontrado ninguna causa inmunológica intrínseca, la base de la enfermedad es probablemente inmunomediada, pues se asocia frecuentemente a la existencia de un infiltrado inflamatorio e hipergamaglobulinemia policlonal (Cassanova et al, 2016), demostrado mediante una expresión aumentada de ARNm para mediadores inflamatorios específicos (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 e IFN- $\gamma$ ) (Lommer, 2013). El aumento en el nivel sérico de inmunoglobulinas, incluida la  $\gamma$ -globulina, confirma la respuesta inmunológica exacerbada. Los estudios demostraron que la respuesta inflamatoria es similar, independiente de la etiología y que la infección secundaria por microorganismos frecuentemente conduce a un proceso supurativo superficial, dificultando aún más la determinación de la causa primaria (Matilde et al, 2013).

Los tejidos orales están continuamente expuestos a una amplia gama de bacterias, así como a proteínas dietéticas y salivales. La respuesta normal es una reacción inmune equilibrada y controlada que involucra la mucosa, inmunidad humoral e inmunidad mediada por células. Esta respuesta ayuda a controlar el nivel de patógenos potenciales dentro de la boca, evitando al mismo tiempo, una respuesta excesiva a los antígenos normales (Cannon, 2015). En la GECF, se sugiere que la reacción inmune equilibrada normal a los antígenos orales es perturbada, dando como resultado una respuesta inflamatoria crónica (Dolieslager et al., 2013). El conocimiento de los mecanismos inmunes implicados en este síndrome es importante, con el fin de evaluar las consecuencias de la progresión de la enfermedad (Rollim, 2014). Las anomalías en el sistema inmunológico, alteran la respuesta inmune de cada paciente y predisponen a

infecciones secundarias que contribuyen a la cronicidad de la enfermedad (Fugita, 2016). Trastornos endocrinos tales como la diabetes mellitus, trastornos metabólicos, trastornos nutricionales (reacción adversa a la alimentación y el consumo alto de proteína) y el estrés, son posibles causas de la depresión del sistema inmune, lo que puede dar lugar a lesiones en la boca del gato (Filipa, 2016).

Por lo tanto, aunque los patógenos específicos son necesarios para iniciar el proceso de la enfermedad, es en última instancia la respuesta del huésped a estos patógenos los que determinan el curso de la misma (Davis, 2015).

Además de los factores microbianos, se ha sugerido que las alteraciones en la respuesta inmune innata desempeñan un papel en la patogénesis del GECF (Rollim, 2016). En la saliva hay un incremento de IgG e IgM y un descenso de la IgA. El aumento de las primeras, es debido al trasudado de suero en la saliva y el incremento de secreción local por las células plasmáticas que intensifica la inflamación a través de la activación del complemento. En cuanto al descenso de la IgA, se desconoce la causa, pero se sabe que reduce la capacidad de respuesta local (Cassanova et al., 2016). Sin embargo, no está claro, si el comportamiento de las inmunoglobulinas descritas anteriormente puede ser considerado como una causa o consecuencia de la enfermedad inflamatoria oral (Rollim, 2016).

La inmunohistoquímica en las biopsias de la mucosa de la glosopalatina de gatos con GECF muestra un aumento significativo en el número de mastocitos y en el número de células que expresan antígeno de diferenciación (CD) (CD3 [expresado por células T], CD4 [expresado por células T auxiliares] , CD8 [expresada por células T supresoras], CD7 [expresada por células B]), inmunoglobulinas y el antígeno de células de Langerhans en la lámina propia y submucosa en comparación con gatos sanos (Mathew, 2014).

La investigación de los perfiles de citoquinas de gatos con GECF reveló una combinación de células T cooperadoras de tipo 1 y tipo 2 , en comparación con principalmente un tipo 1 en gatos con mucosa sana. Todos estos estudios sugieren una aberración subyacente en la respuesta inmune. Los investigadores también observaron, sin embargo, que las células T CD8 (células T citotóxicas) superaban en gran medida las células CD4 (células auxiliares T), lo que sugiere que los patógenos intracelulares, tales como los virus, juegan un papel en la patogénesis de esta enfermedad (Lommer et al., 2013). Todos estos cambios séricos y de la saliva, contribuyen al desarrollo y/o a la cronicidad de la misma (Cassanova et al., 2016).

### **2.5.5. STRESS**

Los gatos que viven en colonias, en casas en las que existen varios gatos o en condiciones de sobrepoblación, parecen más precozmente afectados por la GECF. Esto se debe al aumento de los niveles de estrés a que están sujetos, aliado a la fuerte proximidad que mantienen unos con otros, que es un factor facilitador de la transmisión de virus y de otros microorganismos (Rocha de Medina, 2016 ).

### **2.5.4. ANTIGENOS ALIMENTARIOS**

Varios estudios demuestran que la estimulación antigénica crónica y la incapacidad para moderar la respuesta inmunitaria, son cofactores en la progresión de esta enfermedad. Algunos componentes de las dietas, como la proteína y los aditivos, se consideran fuentes de antígenos (Rocha de Medina, 2016). En algunos casos, la hipersensibilidad a los antígenos de la dieta puede estar implicada en la respuesta inmune anormal, pero si este es el caso, parece ser rara, y todavía no hay evidencia publicada para apoyarla (Cannon, 2015).

### **2.6. SIGNOS CLINICOS**

El examen clínico de la cavidad oral se efectúa con el animal despierto y después recurrir a la sedación / anestesia, para que sea posible realizar un examen físico completo, adecuado y minucioso, para evaluar la presencia de cálculo dental o de placa bacteriana (Santos et al., 2016). Los signos clínicos del GECF son causados por la inflamación y el dolor que esta conlleva, y son comunes a la mayoría de las enfermedades inflamatorias de la cavidad oral. Los más frecuentes son : disfagia, anorexia, adelgazamiento, tialismo (en ocasiones con sangre), halitosis, tocan la boca con las patas y agresividad (Cassanova et al., 2017). Además de la inflamación generalizada de la cavidad oral, los

gatos afectados muestran dolor si se les abre la boca, son reacios a comer, o al intentar comer, vocalizan y dejan caer la comida de la boca o huyen de la misma (Davis, 2015).

La GECF se describe como una inflamación proliferativa y ulcerosa de la cavidad oral que puede afectar a una variedad de sitios. En el examen clínico, se pueden destacar las lesiones inflamatorias (a menudo bilaterales y simétricas) a nivel de la encía (gingivitis), la mucosa bucal (estomatitis) (Vullo C. et al., 2014) y la (mucositis caudal) cuando la inflamación ocurre en la orofaringe caudal lateral a los pliegues palatoglosales. (Greenfield, 2017). La presentación más grave, que es más difícil de tratar, involucra el tejido lateral a los pliegues palatoglosales (Figura 3 sitio 9) y la mucosa que recubre el área premolar / molar que se extiende hasta la mucosa bucal (Figura 3 sitios 2 y 3) (Doaliesleger, 2013).

La mucositis sublingual también puede estar presente y también, la mucositis de contacto que describe las lesiones secundarias al contacto de los tejidos blandos con la superficie del diente - también conocidas previamente como "úlceras de contacto" o "úlceras de beso". La faringe, la lengua y las glándulas salivales molares mandibulares, también pueden ser afectadas en casos graves. La hoja de índice de actividad de la enfermedad de la estomatitis (SDAI-tabla 4), está diseñada para permitir que se registre y se mida como una puntuación (Wiggs, 2015).

La GECF se diferencia de la gingivitis cuando la inflamación atraviesa la unión mucogingival y se extiende a la mucosa oral bucal y caudal; (Winer et al., 2016) es decir, la estomatitis es una inflamación del revestimiento mucoso de cualquiera de las estructuras de la boca . En el uso clínico, el término estomatitis debe reservarse para describir una inflamación oral de amplio espectro (más allá de la gingivitis y periodontitis) que también puede extenderse a los tejidos submucosales (Greenfield, 2017).

También se puede observar inflamación del paladar y se asocia frecuentemente con enfermedad periodontal (Filipa, 2016). Los ganglios linfáticos regionales se incrementan en volumen y en casos severos, los tejidos orales pueden proliferar o estar ulcerado y sangrar espontáneamente (Vullo C. et al., 2014).

La realización de un examen radiográfico intraoral completo permite diagnosticar y clasificar algunas comorbilidades, como la enfermedad periodontal (periodontitis) y las lesiones de reabsorción odontoclástica. La Tabla 5 resume una clasificación de la enfermedad basada en la localización de las lesiones, en la intensidad de la inflamación y en el área afectada por la misma (Santos et al., 2016).

## 2.7. LESIONES

Sobre la base de su apariencia, las lesiones inflamatorias orales pueden clasificarse como afecciones ulcerativas, enfermedades vesiculobullosas o lesiones proliferativas . Debido a que la mucosa oral tiene un repertorio limitado de respuestas, muchas enfermedades diferentes pueden producir manifestaciones similares. En particular, las vesículas y las ampollas que rara vez persisten lo suficiente como para ser observadas, debido al constante trauma de masticar y comportamientos de aseo. Por lo tanto, las condiciones mediadas por el sistema inmune que producen normalmente lesiones vesiculobullosas pueden presentarse como lesiones ulcerativas en la cavidad oral (Lommer, 2013). Macroscópicamente, las lesiones tienden a ser bilaterales al arco palatino y extendidos hasta ambos lados de la base de la lengua. La mayoría se distribuyen de forma difusa en el arco palatino, el aspecto proliferativo y de intensa coloración roja, y fácilmente friable durante la manipulación y en menor porcentaje son lesiones multifocales coalescentes tendientes a formar múltiples vesículas. El arco palatino tiene un aspecto rojo y edematoso y en 40,7% de los casos, simultáneamente aparece con gingivoestomatitis intensa con deposición de cálculo dental. Algunos animales exhiben un patrón de lesión diferente: multifocal y coalescente, lo que es muy probable que se trate de la manifestación temprana que evoluciona hacia un patrón más difuso, además, la ulceración de la región dorsal de la lengua, como lesiones en el paladar duro también pueden estar presentes (Rollim, 2014). Aunque los aspectos de los tejidos blandos están bien caracterizados, existen datos limitados sobre el grado y la extensión de la afectación de los tejidos duros. La pérdida ósea alveolar (periodontitis) es más severa en gatos con GECF que en aquellos que no la padecen y por consiguiente, tienen más del doble del número de dientes radiográficamente ausentes que los gatos sin esta enfermedad (Farcas, 2014).

Microscópicamente, se pueden clasificar en tres grados de acuerdo con las lesiones observadas: Grado 0 (mucosa normal): epitelio escamoso estratificado con raros linfocitos intraepiteliales. Lámina propia y submucosa con ocasionales mastocitos y linfocitos. Grado 1 (inflamación discreta): epitelio con discreta hiperplasia y paraqueratosis. Puede haber aumento de linfocitos intraepiteliales y ocasionales neutrófilos. Lámina propia y submucosa con discreto infiltrado perivascular / intersticial de plasmocitos, linfocitos, mastocitos y raros macrófagos. Grado 2 (inflamación moderada): hiperplasia epitelial con regiones de degeneración o ulceración, discreta a moderada cantidad de linfocitos

intraepiteliales mezclados con variable cantidad de macrófagos y neutrófilos. Lámina propia y submucosa con moderada infiltración de linfocitos, plasmocitos y variable cantidad de macrófagos y neutrófilos. El infiltrado inflamatorio puede formar una banda liquenoide en la transición mucosa / submucosa. En la submucosa puede haber infiltrado inflamatorio en la periferia de la musculatura esquelética. Grado 3 (inflamación grave): A menudo se observan extensas regiones de degeneración del epitelio, espongirosis y ulceración, exudación superficial con gran cantidad de macrófagos, neutrófilos y linfocitos. La lamina propia y submucosa presentan infiltrado denso de variable proporción de linfocitos, plasmocitos, macrófagos y neutrófilos. En algunas áreas, la lámina propia está sustituida por tejido de granulación y focos fibrinonecróticos (Rolim, 2014).

## **2.8. ENFERMEDADES COMORBIDAS**

**Enfermedad Periodontal:** sólo los gatos afectados severamente con GECF tienen enfermedad periodontal. La periodontitis es una enfermedad progresiva caracterizada por la actividad cíclica y la quiescencia, lo que da lugar a la pérdida del apego periodontal y, eventualmente, a la pérdida del diente. Además, el proceso inflamatorio en la periodontitis puede afectar la integridad de la estructura dental y puede verse radiográficamente como reabsorción radicular inflamatoria externa. Por otro lado, la gingivostomatitis crónica felina es un proceso inflamatorio crónico considerado clínicamente continuo y progresivo en ausencia de tratamiento. Como tal, es razonable concluir que la GECF contribuiría a la progresión de la periodontitis (Farcas et al., 2014). Otro factor a considerar, es que en las enfermedades crónicas de origen metabólico o endocrino el sistema inmune puede ser suprimido, haciendo que la progresión de la gingivitis a la enfermedad periodontal se produzca rápidamente (Rollim, 2016).

**Reabsorción del hueso alveolar:** la GECF se asoció con pérdida de hueso alveolar más avanzada y extendida que la presente en gatos sin la enfermedad. Los mismos presentan un patrón de pérdida de hueso alveolar horizontal y severa, y la distribución es más generalizada en gatos con GECF que los gatos de la misma edad con otras enfermedades orales. La pérdida de hueso alveolar es más frecuente en los primeros molares mandibulares, lo que refleja el grado de inflamación de la porción caudal de la cavidad oral que afecta a los tejidos blandos y duros (Farcas et al., 2014).

**Lesiones Reabsortivas Odontoclásticas:** son condiciones bucales frecuentes, pero mal entendidas, asociadas con inflamación gingival y periodontal en gatos (Adler et al., 2016). Estas entidades coexisten con reabsorción odontoclástica de los felinos (LROF), donde los animales acometidos presentan lesiones de reabsorción dental, clínica y radiográficamente, representadas por áreas de ausencia de sustancia dental. La LROF es consecuencia de la actividad odontoclástica, la cual, es estimulada por las citocinas liberadas normalmente en áreas gingivales inflamadas, las cuales son inducidas por la presencia de elementos que constituyen la placa bacteriana (Santos B. et al., 2016). La pérdida ósea alveolar, en la reabsorción radicular inflamatoria y las raíces de los dientes retenidos también son muy comunes (Farcas et al., 2014).

## **2.9. DIAGNOSTICO**

Un método estandarizado y sistemático de diagnóstico es necesario, ya que se detecta de manera temprana evitando la progresión del caso antes de que se produzcan cambios irreversibles y para asegurar que las muestras se recogen en un momento en que los resultados son de mayor utilidad (Wiggs, 2015). El diagnóstico debe ser preciso y rápido, y depende de una historia clínica completa y de una examinación oral y física exhaustiva, al no haber una etiología o diagnóstico específico, el mismo se realiza mediante inspección visual de la cavidad oral (Tomazi, 2016).

### **2.9.1. ANAMNESIS**

Los dueños suelen reportar un historial de halitosis, disfagia, pateo de la boca, anorexia, gritos de dolor al comer o bostezar, pérdida de peso, apariencia descuidada y babeo (Brook A. et al., 2014). Los propietarios reportan notar que la piel de su gato tiene aspecto graso y frágil, posiblemente debido a la incomodidad oral del paciente cuando se arregla (Mathew, 2014).

## 2. 9.2. EXAMEN ORAL

Se debe examinar toda la cavidad oral y se requiere realizar un examen completo para eliminar otras condiciones sistémicas (Wiggs, 2015).

Es de menester llevar un registro e identificar las enfermedades orales concurrentes y tomar radiografías de boca completa. Registrar la gravedad de la acumulación de placa y cálculo y evaluar el grado de enfermedad periodontal, previa sedación del paciente (Doalieslager, 2013). Una observación visual subjetiva, es la técnica más comúnmente utilizada para evaluar la placa y el cálculo (Harvey, 2016). En un intento de cotejar la ubicación y extensión de las distintas entidades orales, basado en la comprensión de la fisiopatología, se plantea el uso de índices y tablas de puntuación (Hennet, 2015):

Índice de placa por Loë

-**Grado 0:** No hay placa en el área gingival.

-**Grado 1:** Suave; una película de placa adherida al margen gingival libre y área adyacente del diente. La placa sólo puede ser reconocida por la ejecución de una sonda a través de la superficie del diente.

- **Grado 2:** acumulación moderada de depósitos blandos en el bolsillo gingival, en el borde gingival y / o en la superficie adyacente del diente, que puede verse a simple vista.

-**Grado 3:** Grave; abundancia de materia blanda dentro de la cavidad gingival y / o en el borde gingival y superficie adyacente del diente.

El cálculo no es la causa de la enfermedad periodontal, pero exacerba la acumulación y maduración del biofilm de la placa. Es de interés porque, a diferencia de la placa, el cálculo establecido no puede ser simplemente frotado de la superficie de los dientes. El retraso regular y sostenido puede considerarse más crítico que la placa. Si la acumulación de cálculo se ralentiza, habrá una ralentización de la acumulación y maduración de la placa. El interés primario en determinar la eficacia es la extensión del cálculo en el margen gingival o subgingival que alberga el biofilm de la placa en el área que da lugar a la gingivitis (Harvey, 2016).

## Índice de Cálculo Dental (Kapoor et al, 2016)

0 % No hay evidencia de cálculo

1-10% de la corona del diente está cubierto por el cálculo

10-25% de la corona del diente está cubierto por cálculo

25-50% de la corona del diente está cubierto por el cálculo

50-75% de la corona del diente está cubierto por cálculo y / o caries menores

75-100% de la corona del diente está cubierto por cálculo o cálculos espesados y / o caries mayores.

La puntuación utilizada para la enfermedad periodontal es la recomendada por el Comité de Nomenclatura del Colegio Dental Veterinario Americano (AVDC):

- Grado 0: Clínicamente normal.
- Grado 1: Gingivitis solamente, sin pérdida de inserción.
- Grado 2: Periodontitis inicial, menos de 25% de pérdida de inserción.
- Grado 3: Periodontitis moderada, 25-50% de pérdida de inserción.
- Grado 4: Periodontitis grave, más del 50% de pérdida de inserción.

Para el grado de inflamación de la mucosa en la cavidad oral se utiliza una versión modificada del índice gingival (Loe, 1967):

- Grado 0: No hay inflamación; de color rosa pálido a rosa.
- Grado 1: Inflamación leve; enrojecido, puede incluir edema leve.
- Grado 2: Inflamación moderada; enrojecimiento severo, edema.
- Grado 3: Inflamación severa; enrojecimiento severo y edema, ulceración e hipertrofia.

Los hallazgos del examen oral incluyen: inflamación de la mucosa oral , Inflamación del sistema alveolar (gingivitis ) y bucal (estomatitis) e inflamación de mucosa de premolares y molares (la mayoría de las veces simétrica) y orofaringe caudal (Figura 4). Los gatos pueden presentarse inicialmente con pérdida de peso y halitosis. Puede ocurrir reabsorción simultánea de los dientes (TR) y / o periodontitis (inflamación en la superficie del diente y del hueso alveolar circundante) (Greenfield et al., 2017). Sin embargo, algunos animales exhiben un patrón de lesión diferente: multifocal y coalescente. Es muy

probable que se trate de la manifestación temprana de GECF, que evoluciona hacia un patrón más difuso (Rolim et al., 2016 ).

La clasificación se basa en realizar una puntuación general de los tejidos blandos orales usando el método estándar (planilla de índice de actividad de la enfermedad de estomatitis) y realizar una puntuación de las lesiones, según ubicación y gravedad en cada examen, lo que permite al médico registrar esto y asignar una puntuación (Wiggs, 2015), donde solo los casos diagnosticados como lesiones de grado 3 se consideran GECF (Rollim, 2014)

De esta manera, con el paso del tiempo se puede medir el éxito o no de los tratamientos. El tiempo que se toma es mínimo, pero proporciona información pronóstica muy útil. La hoja de puntuación se basa en uno diseñado por Anderson y Lommer ( Tabla 4) (Wiggs, 2015). Los ganglios linfáticos regionales se incrementan en volumen y en casos severos, los tejidos inflamados pueden proliferar o estar ulcerados y sangrar espontáneamente (Vullo et al., 2014). La amígdalas se deben clasificar utilizando el rango de: ninguno, amigdalitis leve, moderada y severa según signos visuales de inflamación, que van desde inflamación leve y enrojecimiento hasta exudado y focos necróticos (Doalieslager, 2013).

### **2.9.3. EXAMENES COMPLEMENTARIOS**

#### **2.9.3.1. HISTOPATOLOGIA**

La histología es útil para establecer el diagnóstico y es necesaria para fines académicos y de investigación. Sin embargo, el aspecto clínico y los signos clínicos pueden ser suficientes para el diagnóstico (Winer et al., 2016 ). El examen histopatológico es una técnica de utilidad controvertida. Por un lado, permite detectar el típico infiltrado inflamatorio asociado a la GECF y a la vez, descartar neoplasias y algunas enfermedades inmunomediadas. Por otro lado, la inflamación crónica es inespecífica, por lo que según algunos autores se debería restringir a pacientes con lesiones de naturaleza incierta y refractarios al tratamiento (Cassanova et al., 2016). Histológicamente se observa hiperplasia epitelial con frecuente ulceración y un infiltrado denso de células inflamatorias de la mucosa y submucosa (figura 5), entre las que se encuentran células plasmáticas,

linfocitos B y linfocitos T, y en menor medida, neutrófilos y macrófagos (Cassanova et al., 2016).

Se pueden observar dos patrones en los infiltrados de células inflamatorias. El primer patrón se describe como estomatitis ulcerativa felina o estomatitis plasmocítica linfocítica. Esto se describe como una inflamación crónica activa ulcerativa de la mucosa y pliegues palatoglosal. Las células predominantes en la mucosa y la submucosa son linfocitos y células plasmáticas. El segundo patrón es la gingivitisfaríngea de células plasmáticas felinas, que se describe como lesiones proliferativas, principalmente en los arcos glosopalatinos (Doalieslager, 2013). La característica común en ambos grupos son una amplia gama de tipos de células inflamatorias y una abundancia relativa de linfocitos CD8 + (Mathew, 2014).

En un estudio realizado por Doalieslager, 2013; se realizó un puntaje de la gravedad de la inflamación en cada biopsia de acuerdo con los cambios en el epitelio y la lámina propia. Los cambios epiteliales incluyeron infiltración de células inflamatorias e hiperplasia, degeneración y ulceración. Los cambios en la lámina propia incluyeron infiltración de células inflamatorias, presencia de tejido de granulación y presencia de material fibronectínico. Se puntuó la infiltración de células inflamatorias dentro de la lámina propia (Figura 6).

### **2.9.3.2. HEMATOLOGIA Y PROTEINOGRAMA**

Una hematología y una bioquímica sérica en gatos con GECF no revela datos importantes para el diagnóstico de la enfermedad, ya que los resultados son compatibles con cualquier inflamación crónica (Milhaljevic, 2013). Los gatos afectados presentan evidencia sistémica de inflamación, incluyendo neutrofilia sanguínea, hipergammaglobulinemia policlonal y aumento de la expresión de citocinas séricas proinflamatorias (Arzi et al., 2016).

El proteinograma revela a menudo elevación de las proteínas totales por hipergamaglobulinemia y gamapatía policlonal, que son indicativos de la presencia de una inflamación crónica y que confirma la respuesta exacerbada (Santos B et al., 2016). El hemograma puede presentar leucocitosis y neutrofilia (Tomazi, 2016). Sin embargo, la neutrofilia no es un hallazgo hematológico en gatos con GECF (Arzi et al, 2016).

### **2.9.3.3. MICROBIOLOGIA**

Se debe realizar un examen bacteriológico en animales con GECE, debiendo ser testeadas tanto bacterias aeróbicas como anaeróbicas (Johnston, 2013). Sin embargo, debido a la inmensidad de las bacterias existentes en la cavidad oral, este procedimiento es poco útil (Machado dos Santos, 2014).

Por otra parte, la investigación de calicivirus es esencial en la obtención del diagnóstico definitivo, y se realiza a través de muestras de tejido de la orofaringe. En ausencia de este virus, se debe realizar análisis de sangre para investigar VIF y VLF, particularmente en animales de riesgo, tales como gatos no castrados, que se involucran en luchas o animales de calle (Santos et al., 2016).

### **2.9.3.4. PRUEBAS SEROLOGICAS**

Se deben recolectar biopsias de mucosa oral, sangre e hisopados en gatos que presentan lesiones orales. Las secciones de tejido se deben someter a histopatología e inmunohistoquímica para calicivirus felino (FCV), el virus de la leucemia felina (FeLV) y el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF). Los hisopos se someten a análisis de PCR y ELISA para FCV, y sangre para FeLV y VIF (Rolim et al., 2016), a fin de obtener el pronóstico de la enfermedad en cuanto a posibles recidivas y el grado de severidad de las lesiones (Matilde K. et al., 2013). Las pruebas de PCR proporcionan información cualitativa y cuantitativa de la carga viral (Wiggs, 2015).

### **2.9.3.5. DIAGRAMA DENTAL Y EXAMEN RADIOGRAFICO**

Para cualquier procedimiento dental, el uso de un gráfico (Tabla 6) es útil y necesario en todos los casos para asegurar que todos los dientes y tejidos se evalúan, y registrar hallazgos anormales con todos los dientes "desaparecidos" examinados para localizar cualquier punta de raíz retenida o quebrada o aquellos con lesiones reabsorbentes. El

rendimiento diagnóstico de radiografías de boca completa en gatos es muy significativo. Los estudios muestran que revelan una patología clínica oculta en 42% de los gatos con una boca "normal" y patología adicional en el 54% de los gatos en bocas con hallazgos anormales (Wiggs, 2015).

Como la GECF se asocia con periodontitis ampliamente distribuida y severa y con una mayor prevalencia de reabsorción radicular externa inflamatoria y raíces retenidas que otras enfermedades orales, las vistas radiográficas de boca completa están indicadas para diagnosticar la extensión de la periodontitis asociada (Farcas et al., 2014). Por lo tanto, las radiografías son necesarias para evaluar la presencia y extensión de las lesiones que afectan a los tejidos duros del complejo dentoalveolar (Matilde et al., 2013). Todos los gatos con GECF tienen algún grado de pérdida ósea alveolar, en los cuales es común evidenciar hallazgos radiográficos consistentes en pérdida ósea horizontal con altas prevalencias de LROF, raíces retenidas y un incremento de OR. La distancia entre el margen alveolar y el CEJ, es el criterio más utilizado para evaluar la salud periodontal, con una distancia > 1 mm es considerada anormal en gatos (Farcas et al., 2014).

#### **2.9.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Hay ciertas enfermedades que provocan inflamación oral, que se asemejan y / o pueden ser concomitantes con el GECF: complejo del granuloma eosinofílico, neoplasias de la cavidad oral, presencia de cuerpos extraños, enfermedad periodontal, infecciones víricas crónicas causantes de inmunodepresión (CVF, VIF, VLF (HVF-1), reacciones adversas a medicamentos, síndromes sistémicos inmunomediados (lupus eritematoso sistémico, afecciones penfigoides), LRD (enfermedad de la cavidad oral en la que hay reabsorción de las raíces dentales), infecciones bacterianas y reacción de hipersensibilidad (Santos et al., 2016). La presencia de estomatitis caudal, diferencia la GECF de otras enfermedades inflamatorias de la mucosa bucal (Farcas, 2014). La insuficiencia renal ocurre con frecuencia en gatos ancianos, pudiendo conducir a estomatitis o, más frecuentemente, a úlceras urémicas, en que los animales afectados presentan intensa halitosis (Machado dos Santos, 2014).

#### **2.9.4.1. GINGIVITIS JUVENIL**

Puede desarrollarse después del período de erupción de los dientes permanentes, generalmente alrededor de los 6-8 meses de edad. Hay severa inflamación de la encía asociada con todos los dientes, pero no se extiende a los tejidos circundantes, es decir, no hay mucositis ni estomatitis. También puede haber una hiperplasia gingival significativa (Figura 7), que conduce a la captura de alimentos y bacterias, lo que promueve aún más la inflamación y la inflamación del tejido gingival. Es una condición temporal y con el tratamiento apropiado los gatos más afectados hacen una recuperación completa. Es distinto del síndrome de adultos de GECF (Cannon, 2015) .

#### **2.9.4.2. ENFERMEDAD PERIODONTAL**

La enfermedad periodontal ha sido reconocida como una de las enfermedades más prevalentes en gatos. PD (Periodontal Disease) es un término genérico de una placa inducida por la condición inflamatoria, que afecta al periodonto. La etiología de esta condición, comienza con la formación de placa dental que se extiende en el surco gingival y, con la ayuda de las sales de calcio de la saliva, produce el cálculo, que es la principal causa para el desarrollo de la gingivitis (Mata F., 2015).

Debido a que la periodontitis y la reabsorción de los dientes también pueden estar asociadas con una inflamación generalizada o localizada, las radiografías de boca completa y los gráficos dentales son importantes para distinguir entre estas 3 condiciones. La presencia de inflamación en la cavidad oral caudal (es decir, las zonas laterales a los pliegues palatoglosales, a veces incorrectamente denominadas fauces) y / o la orofaringe, es una de las características distintivas de la GECF (Lommer et al., 2013). En los casos de enfermedad periodontal típica, la inflamación se asocia con la encía que rodea a los dientes y no se extiende distalmente a la mucosa oral caudal (Brook, 2014). Es de menester, evaluar la distribución de periodontitis como ausente o focal o localizada versus semi generalizada o generalizada y determinar la gravedad como ausente o leve versus moderada o severa (Farcas et al, 2014).

### **2.9.4.3. GRANULOMA PIOGENO**

Las lesiones no suelen tener más de 10 mm de diámetro y aparecen como placas de base amplia, redondas o irregularmente alargadas, de color rosado a rojo intenso, a veces con una coloración amarillenta, a menudo con ulceración superficial, o consistencia friable y de sangrado fácil. Las lesiones se desarrollan especialmente, después de la pérdida o extracción de grandes dientes caudales, posiblemente indicando que una sobremordida adquirida puede desarrollarse, favoreciendo el contacto entre los dientes (Gracis, 2015).

### **2.9.4.4. GRANULOMA EOSINOFILICO FELINO**

La etiología de esta afección es desconocida. Sin embargo, se cree que una acumulación local de eosinófilos inicia inflamación y necrosis, que puede ser el resultado de alergias locales (alimentarias) o sistémicas (Brook, 2014). Las úlceras indolentes son las manifestaciones más comunes y se presentan como una lesión bien circunscrita de color rojo-marrón, con bordes levantados y necrosis de las capas superficiales, que se encuentra con más frecuencia en el labio superior y la participación del frenillo labial (Figura 8) (Vullo C. et al., 2015).

Los granulomas lineales pueden ser únicos o múltiples; los sitios más afectados son los labios, la encía, el paladar y la lengua. En general, no son dolorosos, pero pueden desarrollar infecciones secundarias. La presentación típica es una masa levantada, lobulada amarilla-rosada; sin embargo, también puede aparecer ulcerativa. Estas lesiones pueden conducir a una pérdida periodontal severa, fracturas patológicas o fístulas oronasales (Brook, 2014). La principal diferencia con el GECF es que las lesiones se encuentran localizadas en el paladar duro, paladar blando, labios y lengua (Santos et al., 2016). Además, a nivel histopatológico, se observa un infiltrado compuesto mayoritariamente por eosinófilos, un número variado de mastocitos, histiocitos y linfocitos (Filipa, 2016).

#### **2.9.4.5. ESTOMATITIS PARADENTAL ULCERATIVA CRONICA (LESIONES QUE BESAN)**

La estomatitis crónica ulcerosa paradental (CUPS) es una reacción ulcerosa, inmunomediada de los tejidos orales, típicamente la mucosa bucal, pero también la lengua, lo que la diferencia de la GECF (Brook, 2014). Afecta a los tejidos mucosos paradales situados junto a los dientes. La mucosa oral, la mucosa palatina, el revestimiento de la bolsa bucal y el revestimiento epitelial de la lengua son los más afectados. Las lesiones pueden presentarse como áreas solitarias o múltiples discretamente circunscritas o difusas de inflamación con o sin ulceración. Las lesiones también pueden presentarse con pseudomembranas fibrinosas frescas, pseudomembranas pustulares o pseudomembranas crónicas con evidencia de hemorragia y necrosis (Bellows, 2015).

#### **2.9.4.6. NEOPLASIAS**

Las neoplasias a menudo se acompañan de inflamación, pero no constituyen por sí mismas una enfermedad inflamatoria, sin embargo, el carcinoma, el fibrosarcoma y el melanoma pueden presentar lesiones del tipo proliferativas, ulcerativas o úlcero-proliferativas, mimetizando las lesiones causadas por agentes infecciosos o viceversa. Aunque la localización de la mayoría de las neoplasias orales es unilateral, diferente de lo que ocurre en el caso de GECF, la realización de biopsia y examen histopatológico debe formar parte de la rutina quirúrgica (Matilde K. et al., 2013). Gingivitis, periodontitis y estomatitis son afecciones con inflamación extensa, mientras que las lesiones dentales y el cáncer oral pueden inducir sólo inflamación neutrofílica transitoria localizada en áreas de ulceración (Perry et al., 2015).

## **2.10. TRATAMIENTO**

Se puede postular que las opciones de tratamiento actuales han permanecido sin recompensa, con tasas de respuesta variables, debido a la naturaleza multifactorial de la GECE, o porque la causa de incitación puede diferir entre los pacientes (Winer et al., 2016). Esto obliga a que el tratamiento sea empírico, siempre considerando la gravedad de la enfermedad y las características del individuo (Cassanova et al., 2016). Actualmente, las opciones contemplan, el tratamiento clínico, el quirúrgico, o la combinación de ambos. Sin embargo, la eficacia de estos procedimientos no es absoluta. Las respuestas varían en función de cada paciente y, en gran parte de los casos, se obtienen resultados incompletos, no definitivos y de duración incierta. A la vista de estos imponderables, es indispensable definir una estrategia terapéutica individualizada, adecuando el abordaje a las especificidades de cada paciente (Milinda, 2013) .

El objetivo principal del tratamiento es controlar la placa bacteriana y reducir la respuesta inmunológica e inflamatoria (Vullo C. et al., 2014), aunque muchas veces la respuesta al mismo es impredecible y en algunos casos la resolución no será posible, se deberá realizar un enfoque proactivo, lo que puede lograr una mejoría completa en alrededor de dos tercios de los gatos afectados (Jennings et al., 2015). Para ello es de menester, realizar una puntuación de los tejidos blandos orales usando el método estándar (hoja de índice de actividad de la enfermedad de estomatitis) de puntuación de las lesiones de ubicación y gravedad en cada examen, lo que le permitirá al médico registrar las lesiones y asignar una puntuación (Tabla 5 ). Con el paso del tiempo, se puede medir el éxito o no de los tratamientos y proporciona información pronóstica muy útil. La hoja de puntuación se basa en uno diseñado por Anderson y Lommer (Wiggs, 2015).

### **2.10.1. PROFILAXIS DENTAL**

Es esencial que todo empiece con una evaluación completa y un cuadro de la boca (incluyendo radiografías de boca completa), pulido dental y la identificación y eliminación de los dientes que no tienen futuro. Normalmente, estos serán los dientes que sufren de lesiones de resorción o enfermedad periodontal avanzada. Este es también un momento

ideal para tomar las diversas muestras necesarias para evaluar la salud general y la presencia de las virales felinas (Johnston, 2015).

La reducción de la placa dental mediante la limpieza dental profesional y la higiene oral en el hogar, puede ayudar pero es difícil de mantener y la inflamación crónica a menudo persiste (Jennings et al., 2015).

El uso de antibióticos de amplio espectro a partir de 7 días antes del tratamiento dental reduce la carga bacteriana en la boca, reduce el dolor y mejorar la salud del tejido blando oral antes de las extracciones dentales (Cannon, 2015), pero estos medicamentos han demostrado ser ineficaces para proporcionar una resolución a largo plazo de las lesiones orales (Jennings et al., 2015). La selección de un antibiótico adecuado, idealmente, se basa en la cultura y la sensibilidad de los resultados del antibiograma, pero cuando esto no es posible, es decir, en ausencia de cultivo bacteriano y la información sobre la sensibilidad, amoxicilina / ácido clavulánico (12,5 mg / kg dos veces al día, por vía oral) es una elección apropiada y permite una dosificación fiable incluso en gatos con bocas dolorosas (Cannon, 2015). Tras este procedimiento, y en cualquier fase de tratamiento, se deben llevar a cabo cuidados higiénicos diarios para controlar la placa y minimizar el sobrecrecimiento bacteriano, como cepillado dental y/o aplicación tópica de gluconato de clorhexidina, entre otras medidas (Cassanova et al., 2016).

### **2.10.2. EXODONCIA**

La enfermedad periodontal está presente en la gran mayoría de los gatos afectados. La pérdida de hueso alveolar, la resorción radicular inflamatoria y raíces de los dientes retenidos también son hallazgos muy comunes (Farcas et al., 2014). El examen de los dientes bajo anestesia, incluyendo el uso de radiografías dentales y sondeo dental son importantes para identificar qué dientes deben ser extraídos y para identificar las lesiones que están por debajo de la línea de las encías (Figura 9 ) (Cannon, 2015).

Inicialmente, se debe realizar una limpieza dental completa (es decir, extirpación supragingival y subgingival y eliminación de cálculo, curetaje gingival y pulido) (Gracis, 2015). Si la enfermedad persiste a pesar de estos pasos, hay consenso en que el tratamiento de elección es la exodoncia, cuyo objetivo es evitar permanentemente el estímulo antigénico crónico ejercido sobre la mucosa al eliminar las superficies que

retienen placa bacteriana (Cassanova et al., 2016). La extracción de todos los premolares y los molares se realiza con el fin de evitar la respuesta típica inflamatoria exagerada de los gatos con GECF. La mayoría de los pacientes responden bien a este tratamiento y es por esta razón que, en la actualidad, se considera el tratamiento de elección (Vullo C. et al., 2014). Un análisis retrospectivo reciente de 95 gatos, expone que la exodoncia parcial (PME), es preferible a la total (FME), al obtenerse con ambos métodos la misma respuesta, lo que sugiere que un enfoque de "extracción parcial de la boca" es tan eficaz como la extracción total para lograr el control a largo plazo de la GECF y esto puede ser más aceptable para muchos propietarios (Jennings et al., 2015).

La «extracción parcial de la boca» se define como extracción de: dientes con severa periodontitis, dientes con resorción alveolar y aquellos dientes sanos que se encuentran en la vecindad de la inflamación, ya que si se dejan en su lugar, sirven como un vehículo para la acumulación de placa, convirtiéndose en una fuerza motriz para que la enfermedad continúe (Cannon, 2015). Además de la exodoncia, el hueso marginal debe recibir alveoplastia (alisar el hueso y el alveolo para eliminar las crestas y espículas) y la eliminación de todas las estructuras radicales, ya que cualquier residuo de raíz, no permitirá la resolución o mejora de los signos clínicos (Greenfield et al., 2017). No se ha demostrado que ningún otro régimen de tratamiento obtenga resultados comparables, ya que el 60% de los casos en los que se realizó exodoncia evidenciaron una curación clínica, y el 20% de los casos solo mostraron mejoría en el momento del seguimiento (Gracis, 2015).

La extracción de dientes en gatos con GECF puede ser técnicamente exigente, debido a la anquilosis de las raíces del diente al hueso alveolar y a la mala integridad estructural de las raíces afectadas por la resorción dental (Cannon, 2015).

Se debe considerar que el tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección frente a esta enfermedad (Lommer, 2013) y que los animales sin dientes se alimentan y su calidad de vida aumenta. Si no se opta por la extracción dental, estos animales pueden morir por inanición (Machado dos Santos, 2014). Es importante tener en cuenta que el alcance de la extracción dental afecta a veterinarios, pacientes y clientes en múltiples niveles, incluyendo dificultad y duración de la cirugía, recuperación y función postoperatoria, y efectos financieros y emocionales, respectivamente (Jennings et al, 2015). El tratamiento antibiótico continuado suele ser necesario durante varias semanas después de las extracciones dentales, mientras que los sitios de curación y extracción se resuelven (Milella, 2013).

### **2.10.3. CUIDADOS POSTQUIRURGICOS**

La mayoría de los pacientes necesitan EMM después de la extracción dental para lograr una mejora sustancial o una resolución completa de esta enfermedad inflamatoria crónica. Este punto subraya la importancia de enfatizar la naturaleza crónica de la estomatitis en gatos cuando los veterinarios hablan con los dueños sobre las opciones de tratamiento para asegurar que estos comprendan la necesidad potencial de manejo médico adicional después de la extracción dental, el mismo se basa en el uso apropiado de antibióticos y anti-inflamatorios no esteroides, pero es importante tener en cuenta que esto es en adición al tratamiento dental y no en lugar de ella (Jennings et al 2015). Es de menester la transición del paciente a alimentos enlatados (con un estimulante del apetito, si es necesario) antes de la cirugía, minimizando el dolor oral crónico con opioides (por ejemplo, buprenorfina) y gabapentina, y la eliminación de todas las estructuras dentales proporcionan al médico la mejor oportunidad de éxito clínico (Greenfield, 2017).

También es probable que se requieran procedimientos repetidos de escala y pulido cada 6 a 12 meses, con extracciones dentales adicionales si se desarrollan nuevas lesiones dentales. Además, si los signos persisten y quedan dientes de las mejillas en las áreas de la inflamación, se recomienda la extracción de todos los dientes restantes en esta etapa. (Cannon, 2015).

Es crucial abordar la fase postoperatoria inmediata. La utilización de buprenorfina en los bloqueos nerviosos regionales proporciona analgesia prolongada. Además, una dosis de carga de opioides y ketamina seguido de una infusión de velocidad constante (CRI) o un CRI de fentanilo inmediatamente antes y después de la anestesia puede aumentar el efecto del opioide administrado (Greenfield, 2017). Es poco probable que el tratamiento médico complementario y la atención domiciliaria en curso realicen nuevas mejoras significativas hasta que se hayan eliminado los dientes restantes (Cannon, 2015).

### **2.10.4. MANEJO DIETETICO Y AMBIENTAL**

Se deben utilizar dietas comerciales que minimicen la formación de placa y cálculo dentales y que sean simultáneamente hipoalergénicas. Las dietas a base de antioxidantes, tales como las vitaminas A y E, el ácido ascórbico, y los minerales como el

zinc, también deben ser adoptadas, pues funcionan como inmunoestimulantes, son beneficiosas para la integridad de la mucosa oral y pueden contribuir a una evolución más favorable de la GECF (Rocha de Medina, 2016). En relación al manejo ambiental, se debe salvaguardar el bienestar de los gatos. Es imprescindible quitar los factores que les causan estrés, proporcionarles lugares tranquilos y donde puedan esconderse de las visitas, de los niños o de otros animales. También se pueden utilizar productos que reduzcan la ansiedad de los mismos, tales como productos a base de feromonas (Machado dos Santos, 2014).

## **2.10.5. TRATAMIENTO MEDICO**

Si la exodoncia no es eficaz, el siguiente paso es administrar tratamiento médico. Actualmente no existe ningún protocolo terapéutico que proporcione resultados satisfactorios a largo plazo, por lo que se utilizan combinaciones farmacológicas y en muchos casos se administran de por vida (Cassanova et al., 2016).

### **2.10.5.1. ANTIBIOTICOS**

La reducción de la carga bacteriana en la boca es una prioridad clave del tratamiento. A largo plazo, esto se logra mejor con una atención adecuada al control de la placa, pero el uso intermitente de antibióticos puede ser útil si se producen aumentos de la inflamación. La halitosis es probable que se asocie con infección bacteriana, y puede ser un indicador de si los antibióticos están indicados o no. Como se ha descrito anteriormente, a menudo se utilizan antibióticos de amplio espectro, pero la elección de antibióticos debería basarse idealmente en la información procedente del cultivo bacteriano y la sensibilidad (Cannon, 2015). El uso de antimicrobianos no es curativo, pero en combinación con corticoesteroides permiten obtener una mejoría temporal de la inflamación (Cassanova et al., 2016). Los fármacos más comúnmente usados incluyen amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina y espiramicina-metronidazol. Un curso de tres semanas se prescribe además de tratamientos dentales específicos con el fin de disminuir la carga

bacteriana oral durante un período de tiempo significativo y para mejorar la comodidad oral. Además, los casos refractarios pueden ser parcialmente mejorados por cursos de varias semanas de antibióticos con el fin de disminuir la sobreinfección oral (Hennet, 2014).

#### **2.10.5.2. ADMINISTRACION DE ANTIINFLAMATORIOS**

Se pueden administrar antiinflamatorios no esteroides (AINE) o esteroides cuyo uso depende de la existencia de patologías concomitantes y del estado de infección viral del gato (Cassanova et al., 2017). Estos se deberían emplear únicamente tras descartar infección por FCV y otros virus. La prednisolona es el corticoesteroide de elección y se puede emplear por vía oral para controlar la inflamación grave (Cassanova et al., 2016). Los corticosteroides pueden proporcionar un buen control a corto plazo de la inflamación y el dolor, pero no proporcionan una cura. En la mayoría de los casos, se requieren dosis crecientes para mantener el control de los signos clínicos en el largo plazo, y los efectos secundarios pueden ser problemáticos, sin embargo, para algunos gatos, donde todos los otros tratamientos han fallado, los corticosteroides serán útiles en la paliación de los síntomas en curso (Cannon, 2015).

Si el animal padece una virosis es conveniente optar por un AINE; no obstante, su efecto es limitado en el tratamiento de casos graves (Cassanova et al., 2016). Los AINEs de uso seguro en el gato como el meloxicam, son los antiinflamatorios y analgésicos de excelencia en la GECF y deben ser prescritos hasta la remisión completa de los signos clínicos. En cuanto a la administración, el primer día se realiza una dosis de 0,3mg / kg SID con comida. Del 2 al 7 al día se realiza una dosis de 0,1mg / kg SID, también con comida. Después de este período, se debe mantener la dosis mínima que proporcione comodidad al animal, siendo, generalmente, 1-2 gotas / día (Santos et al, 2016). En casos refractarios, el uso prolongado o intermitente de AINEs puede ayudar a reducir el dolor oral y mantener la calidad de vida (Cannon, 2015).

## **2.10.6. TRATAMIENTO REFRACTARIO DE GECF**

Según Greenfield, 2017; el tratamiento se define como refractario, cuando no se exhibe ninguna mejora 60 días después de la extracción completa de la boca. La GECF refractaria se definirá aquí como aquellos pacientes que continúan exhibiendo signos clínicos de dolor oral a pesar de la confirmación radiográfica de que cada diente ha sido removido. En estos casos la terapia medicamentosa con inmunosupresores será útil para contrarrestar la inflamación (Davis E, 2015).

El enfoque actual consiste en modular la respuesta inmunitaria del animal para controlar las manifestaciones clínicas. Las drogas inmunomoduladoras que mejores resultados han aportado hasta el momento son la ciclosporina y el Interferon Omega Recombinante Felino (Cassanova et al., 2016). Este último, parece ser el siguiente paso lógico en los casos refractarios. La selección de casos es vital para el tratamiento con Interferón, ya que los mejores resultados tienden a provenir de gatos que ya han tenido extracción electiva de dientes de la mejilla y que son felinos del virus calicivirus positivo (Johnston, 2015).

### **2.10.6.1 CICLOSPORINA**

Mientras que los glucocorticoides ejercen efectos de gran alcance sobre el sistema inmune, los efectos de la ciclosporina están más dirigidos a las células T y, en menor medida, los linfocitos B. Dado que los linfocitos y las células plasmáticas son el tipo celular predominante en la estomatitis, tiene sentido que la ciclosporina sea explorada como una opción de tratamiento (Lommer, 2013). La misma consiste en un fármaco con efecto inmunosupresor, ampliamente utilizado en gatos sometidos a trasplante renal. Actúa sobre los linfocitos T inmunocompetentes, sobre todo linfocitos Th, ejerciendo sobre los mismos una acción reversible, influenciando la producción de determinadas citocinas, como IL-2, asumiéndose como factor de crecimiento de los linfocitos (Viegas dos Santos, 2014). De esta manera, el proceso inflamatorio puede ser minimizado, ya que el mecanismo de acción de la ciclosporina es minimizar la expresión de IL-2, que posteriormente minimiza el número de células T (Greenfield, 2017).

En un estudio llevado a cabo por Lommer, 2013, dieciséis gatos con estomatitis crónica, previamente sometidos a extracciones premolares o de boca completa, se asignaron a un grupo que recibía 2,5 mg / kg de ciclosporina y otro que recibía placebo por vía oral dos veces al día. Los gatos fueron evaluados antes del tratamiento y cada 2 semanas durante 6 semanas usando una puntuación de 30 puntos del Índice de Actividad de la Estomatitis (SDAI). Al final del período, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los gatos con ciclosporina en sangre entera > 300 ng / ml (mejoría del 72,3%) en comparación con los gatos con niveles de ciclosporina en sangre < 300 ng / ml (mejora del 28,2%).

En gatos la dosis recomendada varía de 0,5-10 mg / kg cada 12 horas, por vía oral, durante un máximo de tres meses, o hasta la resolución de las lesiones (Matilde K. et al., 2013). El establecimiento de niveles de ciclosporina en sangre completa se alcanza luego de 12 horas, y se debe tratar de obtener concentraciones > 300 ng / ml para lograr mejoría clínica significativa (Greenfield, 2017). La absorción y el metabolismo de la ciclosporina es altamente variable, así que los niveles en sangre deben ser medidos mensualmente (Davis, 2015), y si no hay mejoría clínica, y los valores son más bajos, la dosis de tratamiento se incrementa en consecuencia (Greenfield, 2017). Además, se debe vigilar el peso corporal, como la falta de apetito y pérdida de peso progresiva, son efectos adversos comunes. Los propietarios también deben ser advertidos de la mayor susceptibilidad a la infección y el aumento del riesgo de neoplasia (Cannon, 2015).

#### **2.10.6.2. INTERFERON OMEGA ( $\Omega$ ) RECOMBINANTE FELINO**

Los interferones fueron los primeros antivirales descubiertos que interferían en la replicación vírica de las células de mamíferos. Los mismos están incluidos en la familia de las citoquinas que regulan la inmunidad en infecciones y tumores (Collado, 2017). La inmunidad innata utiliza distintas moléculas para defenderse, entre las que se encuentran los interferones, glucoproteínas sintetizadas por muchos tipos de células principalmente los linfocitos T colaboradores y macrófagos (Palermo et al., 2014).

Estos poseen funciones pleiotrópicas, entre las que destacan su potente propiedad antiviral, sus funciones inmunorreguladoras, su capacidad antiproliferativa y su potencial antiinflamatorio (Donlin, 2014). La gran familia de IFN se puede dividir en diferentes tipos. Los IFN de tipo I son los más estudiados ya que se utilizan comúnmente con fines

terapéuticos. Entre sus principales funciones, son aumentar y sensibilizar al sistema inmunitario hacia el reconocimiento microbiano, estableciendo un importante vínculo entre la inmunidad innata y adquirida. Además, tienen diferentes propiedades antivirales, bloqueando la replicación viral e induciendo la apoptosis de las células infectadas. No sólo en los seres humanos, sino también en la medicina felina, el uso de IFN tipo I como terapia de inmunomodulación es común, en particular en las infecciones retrovirales (Leal et al., 2016).

El interferón omega felino es el único interferón específico de la especie felina disponible actualmente y con licencia para su uso en medicina veterinaria. Puede ser usado durante mucho tiempo sin que se generen anticuerpos contra él, a diferencia del interferón de origen humano (Palmero et al., 2014).

Actualmente es producido por el laboratorio Virbac, con el nombre comercial Virbagen Omega®. Se utiliza en varias enfermedades, especialmente en infecciones causadas por parvovirus canino y CVF, ya que se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de VIF y / o VLFe, PIF, queratitis herpética y GECF (Vischer, 2013). Los estudios han demostrado que el interferón administrado transmucosalmente es tan eficaz como la prednisolona en la disminución de los signos clínicos y no hay efectos secundarios adversos para rFeIFN- $\omega$ .14 (Greenfield, 2017). Además, se demostró que el (rFeIFN- $\omega$ ), es más eficaz para el control del dolor que los tratamientos convencionales con corticoides (Leal et al., 2013)

El interferón omega recombinante felino (rFeIFN- $\omega$ ) está disponible en los Estados Unidos solo a través de el Programa de Uso Compasivo de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y se importa de forma individual. Este medicamento tiene licencia para tratar infecciones retrovirales y los estudios han demostrado que el interferón administrado por vía transmucosa fue tan eficaz como la prednisolona en la disminución de los signos clínicos. Es empacado en un vial de 10 millones ( Unidad de Millón ) MU.

El protocolo de administración que demostró la remisión de los signos fue:

- Inyectar 2,5 en la mucosa caudal derecha inflamada
- Inyectar 2,5 MU en la mucosa caudal izquierda inflamada
- Diluir los 5 MU restantes en 100 ml de solución salina estéril y separar en fracciones de 10 ml. Mantener 1 jeringa en el refrigerador y congelar el resto (Greenfield, 2017).

### **2.10.6.3. CORTICOESTEROIDES**

La recomendación del uso de corticosteroides en la terapia de GECF no es consensual. En efecto, una multiplicidad viral puede estar asociada a la etiología del proceso, favoreciendo, por lo tanto, la progresión de la infección. Además, la GECF posee un fuerte componente inmunomediado, contribuyendo, la administración de este fármaco, para la disminución del potencial de respuesta del huésped frente al estímulo antigénico (Dos Santos, 2014).

Históricamente, los corticosteroides se han utilizado especialmente para casos refractarios, con un éxito limitado a moderado (Greenfield, 2017). El enfoque es administrar a gatos con GECF refractaria de una manera similar al tratamiento de gatos con anemia hemolítica inmunomediada, en que se administran dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Para el gato promedio de 4,5 kg con GECF, se administra una dosis de 10 mg de prednisolona cada 12 hs por vía oral o transdérmica durante 3-4 semanas antes de comenzar una disminución lenta del 25% de la dosis cada mes, siempre que la inflamación sea controlada (Davis, 2015) y se necesita una evaluación de la mejoría clínica cada 30 días (Greenfield, 2017). Los gatos tratados con altas dosis de corticoesteroides orales o transdérmicos tienen un mayor riesgo de diabetes mellitus; sin embargo, la inducción de la diabetes es a menudo transitoria y se resuelve una vez que la dosis de esteroides se reduce o se interrumpe (Davis, 2015).

### **2.10.6.4. TERAPIA CON LASER DE CO2**

En el uso de la Terapia con Láser, existen informes de casos anecdóticos, lo que sugiere una buena respuesta en algunos casos, pero aún no se han publicado series de casos ni estudios prospectivos (Cannon, 2015).

La terapia con Láser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation), es decir, la amplificación de luz por emisión estimulada de radiación, debe ser usada como terapia adyuvante, y no como tratamiento aislado ni sustituir otros tratamientos tales como la extracción dental total o parcial. La terapia con Láser tiene una longitud de onda de 1064 nm y permite una penetración más profunda en los tejidos orales, al mismo tiempo que registra baja absorción por el agua, moderada absorción por la hemoglobina y alta

absorción por la melanina. La elevada amplitud de su haz energético puede, sin embargo, causar daños por hipertermia en las estructuras dentales, como la pulpa y el ligamento periodontal, así como en el hueso, siempre que se aplique en la proximidad de esas estructuras. Su uso prevé el uso de ondas continuas, pulso único o pulso repetido (Dos Santos, 2014).

El objetivo de la terapia es quemar el tejido inflamado, lo que da lugar a la formación de tejido cicatricial, y éste, es considerablemente menos probable que se inflame con el tiempo. Sin embargo, el veterinario debe ser extremadamente competente en el uso de este láser. La hospitalización, la colocación de un tubo de esofagostomía y la terapia con corticosteroides son frecuentemente necesarios. Esta terapia puede repetirse en 4 a 6 semanas, si es necesario (Greenfield, 2017).

De forma conclusiva, se considera que la remoción del tejido proliferativo con termoablación a láser reduce la presencia de antígenos de tejido y el área disponible para adhesión y multiplicación bacteriana, pudiendo ayudar en el control de la enfermedad. Sin embargo, no hay resultados bien documentados para demostrar que esta terapia es mejor que la higienización profesional y el tratamiento médico (Matilde et al., 2013).

#### **2.10.6.5. TERAPIA DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DE ADIPOSITOS**

La administración de células madre mesenquimatosas (MSC), podría ser otra alternativa terapéutica para casos de GECF refractarios a otros tratamientos (Cassanova et al., 2016).

Las mismas se definen como células madres adultas de origen mesodérmico y de gran plasticidad, las cuales residen en el nicho perivascular, lo que explica su presencia en prácticamente todos los tejidos y órganos, y se cree que derivan de pericitos, células perivasculares con procesos celulares que envuelven las células endoteliales en los vasos sanguíneos (Da Silva Meirelles et al., 2013).

Este tratamiento se expone como eficaz y seguro, dadas las potentes propiedades inmunomoduladoras autólogas, que deben ser extraídas y aisladas del tejido adiposo del propio paciente, y administradas intravenosamente en dos dosis (Cassanova et al., 2016). Aunque las MSC atrajeron la atención por primera vez debido a su capacidad para diferenciarse en varios tipos de células, posteriormente se descubrió que eran capaces de

secretar un gran número de moléculas bioactivas, responsables de los efectos trófico, antiapoptótico, inmunomodulador, angiogénico y anti cicatriz (Marx et al., 2015). Su potencial terapéutico se explica actualmente por la producción de estas moléculas bioactivas, que proporcionan un microsistema regenerativo y dan lugar a una respuesta regenerativa que restaura la morfología normal y la función del tejido. MSC tienen una característica más interesante, relacionada con la capacidad de ejercer efectos inmunorreguladores en las células de adaptación e inmunidad innata (Ménard et al., 2013), y adaptativa, mediante la inhibición de la proliferación de células T, alterando la función de las células B, regulando el MHC II e inhibiendo la maduración y diferenciación de las células dendríticas (Wiggs, 2015). Los investigadores también establecieron que los gatos con < 15% de células T citotóxicas CD8 (con baja expresión de esas células) respondían al 100% a la terapia con MSC, mientras que las de linfocitos T citotóxicos CD8 con un porcentaje mayor al 15 % la respuesta no fue adecuada (Arzi et al., 2016). Este biomarcador puede ayudar a predecir la respuesta clínica al tratamiento con MSC. Una vez que la capacidad de preseleccionar casos clínicos favorables está estandarizada y la adecuada caracterización del cultivo estén disponibles comercialmente, este tratamiento favorable para GECF, proporciona una excelente oportunidad para la resolución clínica sustancial o total de gatos que no respondieron previamente (Greenfield, 2017).

#### **2.10.6.6. PREVENCIÓN**

Al no existir una profilaxis eficaz para la GECF, se deben implementar medidas de higiene bucal para controlar o prevenir la acumulación de la placa y el cálculo, pero pueden ser muy difíciles de realizar (Gracis, 2015). Por lo tanto, es de menester, que el propietario esté involucrado en una etapa temprana con discusiones en cuanto al pronóstico, planes de tratamiento y ayuda con cuidados en el hogar. Un dueño altamente motivado es un aliado fuerte en la provisión del tratamiento acertado (Wiggs, 2015).

La práctica regular de la higiene bucal de los felinos podrá evitar o retrasar la formación y acumulación de placa bacteriana, que está en el origen del desarrollo de la enfermedad (Viera Dos Santos, 2014). Para una buena salud oral, es la forma de la dieta, no el contenido nutricional, que es fundamental para una buena salud oral. Una dieta que proporciona limpieza mecánica de los dientes es una excelente manera de retrasar la acumulación de placa dental y cálculo. Las dietas y masticaciones dentales pueden ser

muy eficaces si el dueño no puede cepillarse los dientes. Las dietas dentales funcionan bien "cepillando" las coronas de los dientes cuando el animal mastica o recubre un agente anticálculo en la superficie de los dientes. La nutrición se vuelve aún más crítica en la salud dental cuando el cliente es incapaz de proporcionar higiene bucal en casa por medio del cepillado. Durante los exámenes posteriores, evaluar el cumplimiento del cliente, revisar el plan de tratamiento y redefinir el pronóstico (Holmstrom, 2013).

## **2.11. PRONOSTICO**

El pronóstico es de reservado a desfavorable, dado que esta enfermedad no tiene un tratamiento definitivo y en condiciones de inmunodepresión, el animal puede tener recidivas (Chan et al., 2017), y deberán ser tratados durante toda la vida. Se deberá procurar que el objetivo del tratamiento deba ser lograr controlar los signos clínicos y proporcionar confort al paciente (Tomazi, 2016).

## 2.12. CONCLUSION

Etiológicamente es una enfermedad idiopática, multifactorial con un fuerte componente inmunomediado, debida tanto a una respuesta deficiente del sistema inmunológico a los antígenos como a una respuesta exacerbada a ellos (Chan, 2017). No debemos olvidar que la implicación de agentes infecciosos es controvertida, pero esta ampliamente aceptado que el calicivirus felino y la placa bacteriana desempeñan un papel relevante (Cassanova et al., 2016). Hasta que la etiología exacta se descubra, es importante evaluar críticamente las alternativas de tratamiento actuales mediante la utilización de un enfoque de medicina basada en la evidencia (Winer et al., 2016). Esta medicina anima a los médicos a tomar decisiones basadas en la mejor evidencia disponible obtenida del método científico (Bergh et al., 2014).

Al compilar y valorar la literatura actual sobre los tratamientos de la GECF, se pueden sopesar los beneficios y las limitaciones de las terapias, al tiempo que se destaca la necesidad de realizar investigaciones de mayor calidad sobre este tema (Winer et al., 2016).

La GECF necesita varias medidas terapéuticas, pues el tratamiento a menudo es complejo, debido a la dificultad de establecer un agente etiológico responsable (Songtag et al., 2017). La terapia debe ser individualizada, porque los protocolos involucran el abordaje médico, quirúrgico, o la combinación de ambas, y las respuestas al tratamiento son muy variables y de duración imprevisible (Mihaljevis, 2013).

Hasta ese momento, extracciones de la boca parcial o completa son el patrón oro de la terapia. La extirpación completa de los dientes sin dejar absolutamente ningún resto de la raíz del diente restante es esencial para la progresión a la mejoría clínica (Greenfield, 2017). La recidiva de esta enfermedad es relativamente fácil de ocurrir, ya que está relacionada con el sistema inmunológico (Chan et al., 2017). En los casos refractarios, los signos clínicos pueden ser controlados con el uso de medicamentos inmunoestimulantes y con la extracción radical de los dientes. Siendo de extrema importancia el diagnóstico precoz y la utilización de métodos profilácticos, evitando así que la enfermedad se convierta en una forma crónica, causando varias consecuencias irreversibles, llevando al animal a tener así un pronóstico incierto (Songtag et al., 2017).

El "santo grial" de la investigación es descubrir la etiología del GECF e identificar un protocolo de tratamiento que alcance una tasa de remisión cercana al 100%. Con el fin de avanzar hacia este objetivo, un paradigma así en la investigación es necesario. Deben

seguirse nuevas orientaciones, en las que los investigadores se centran en estrategias de tratamiento nuevas e innovadoras, como la modulación de las respuestas inmunitarias de los gatos que subyacen a su expresión oral. Como este tipo de investigación ya está en marcha, futuros estudios adicionales son necesarios para finalmente descubrir tanto la causa y la curación para GECF (Winer et al., 2016).

## ANEXOS

**TABLA 1.- NOMENCLATURA DE INFLAMACION DE LA CAVIDAD ORAL SEGUN AVDC**

<b>Descripción de la localización de las lesiones</b>	<b>Nombre del síndrome</b>	<b>Definición</b>
Gingiva	Gingivitis	Inflamación de la gingiva
Ligamento Periodontal, hueso alveolar y cemento	Periodontitis	Inflamación del tejido periodontal no gingival
Hueso y médula ósea	Osteomielitis	Inflamación del hueso y médula ósea
Mucosa Alveolar	Mucositis Alveolar	Inflamación de la mucosa que recubre el proceso alveolar hasta el margen mucogingival
Mucosa Sublingual	Mucositis sublingual	Inflamación de la mucosa del piso de la boca
Mucosa labial / bucal	Mucositis labial / bucal	Inflamación del labio / mucosa bucal
Mucosa cavidad caudal	Mucositis caudal	Inflamación mucosa caudal de la cavidad oral borde medial de los pliegues palato glosales dorsalmente en el paladar duro y blando y rostralmente por la mucosa bucal y alveolar
Mucosa del paladar	Palatitis	Inflamación paladar duro y blando
Mucosa Lingual	Glositis	Inflamación de la mucosa dorso, lateral y ventral de la
Labio	Queilitis	Inflamación del labio
Boca	Stomatitis	Inflamación del revestimiento mucoso de cualquiera de las estructuras de la boca; inflamación oral generalizada ( mas allá de la gingivitis) que también puede extenderse a los tejidos de la submucosa.

( Información de AVDC Nomenclatura Comité, American Veterinary Dental College, July 1, 2015 )

**TABLA 2. Frecuencia de Gingivitis según el Sexo**

Sexo	GINGIVITIS				Total
	Com		Sem		
	n	%	n	%	
HEMBRAS	50	15,60%	271	84,40%	321
MACHOS	88	20,90%	334	79,10%	422

Frecuencia de Gingivitis en felinos atendidos en el Laboratorio de Odontología Comparada de FMVZ- USP entre los años 1999 y 2014, según el sexo.

**TABLA 3 . Frecuencia de Gingivitis en gatos según la franja etaria**

FRANJA ETARIA	GINGIVITIS				Total
	Com		Sem		
	n	%	n	%	
antes de 1 año	4	8,3	44	91,7	48
1 a 5 años	36	14,3	215	85,7	251
6 a 10 años	44	21,8	158	78,2	202
11 a 15 años	41	23,8	131	76,2	172
mas de 16 años	9	24,3	28	75,7	37

Frecuencia de Gingivitis en felinos atendidos en el Laboratorio de Odontología Comparada de FMVZ-USP entre los años 1999 y 2014, según franja etaria.

**TABLA 4 INDICE DE ACTIVIDAD DE LA GECF**

INDICE DE ACTIVIDAD GESF	0	1	2	3
Apetito. Actividad. Aseo				
Percepción del confort				
Inflamación mucosa bucal maxilar				
Inflamación mucosa bucal mandibular				
Inflamación encía adherida a maxilar				
Inflamación encía adherida a mandíbula				
Inflamación lateral al arco glosopalatino				
Inflamación de gl. salivar molar				
Inflamación orofaringe				
<b>TOTAL ( MAX = 33)</b>				

**APETITO:** 3 = come mal, solo de la mano, 2 = solo comida blanda, 1 = comida seca pero menos de lo normal, 0 = come normal.

**NIVEL DE ACTIVIDAD:** 3 = no le interesa la gente o las otras mascotas y se pasa la mayor parte del tiempo durmiendo, 2 = bajo nivel de actividad pero juega ocasionalmente cuando se estimula, 1 = juega espontáneamente, 0 = nivel normal de juego y actividad.

**ASEO:** 3 = No se asea, 2 = se asea ocasionalmente pero no como antes, 1 = sobre acicalamiento, 0 = acicalamiento normal.

**CONFORT:** Evaluar como 0 el nivel máximo de confort y como 3 el nivel mínimo.

**INFLAMACIÓN DE LA CAVIDAD ORAL:** 0 = Ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa.

(Wiggs, 2015)

**TABLA 5 . Clasificación del Complejo Gingivitis Estomatitis Crónica Felina de acuerdo a la localización, intensidad de inflamación y área afectada alrededor de la lesión (Santos et al, 2016).**

Intensidad de la estomatitis caudal	
Grado de intensidad de las lesiones inflamatorias a cada uno de los lados, derecho e izquierdo, separadamente.	
GRADO	Descripción
0	Ausencia de lesión
1	Inflamación ligera, no ulcerativa, no proliferativa, sin hemorragia espontánea, sin hemorragia inducida por suave presión
2	Inflamación ligera, no ulcerativa, ligeramente proliferativa, sin hemorragia espontánea, sin hemorragia inducida por presión
3	Inflamación moderada, ulcerativa o úlcero proliferativa, sin hemorragia espontánea, con hemorragia inducida por presión
4	Inflamación grave, ulcerativa o úlcero proliferativa, con hemorragia
Intensidad de la estomatitis alveolar caudal	
GRADO	Descripción
0	Ausencia de lesión
1	Inflamación ligera, no ulcerativa, no proliferativa, sin hemorragia espontánea ni aquella inducida por presión
2	Inflamación ligera, no ulcerativa, ligeramente proliferativa, sin hemorragia espontánea, sin hemorragia inducida por presión
3	Inflamación moderada, ulcerativa o úlcero proliferativa con hemorragia inducida por presión
4	Inflamación grave, ulcerativa, úlcero proliferativa con hemorragia
Área afectada por la estomatitis caudal	
Grado de intensidad de las lesiones inflamatorias a cada uno de los lados, derecho e izquierdo, separadamente	
GRADO	Descripción
0	Ausencia de lesión
1	Área total de 0 a 0,5 cm <sup>2</sup>
2	Área total de 0,5 a 1 cm <sup>2</sup>
3	Área total de 1 a 2 cm <sup>2</sup>
4	Área total de 2 a 3 cm <sup>2</sup>
5	Área total de 3 a 4 cm <sup>2</sup>
6	Área total superior a 4 cm <sup>2</sup>

**TABLA 6. DIAGRAMA DENTAL FELINO**

**REGISTRO DENTAL FELINO**

FECHA	
NOMBRE DEL ANIMAL	EDAD
NOMBRE DEL DUEÑO	SEXO
ALIMENTO	NUMERO

Buccal		<p style="text-align: center;">MAXILLA</p>	
Buccal	R		L
Palatal	109 108 107 106	104 103 102 101 201 202 203 204	206 207 208 209
CI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OTROS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Buccal		<p style="text-align: center;">MANDIBULA</p>	
Buccal	R		L
Lingual	409 408 407	404 403 402 401 301 302 303 304	307 308 309
CI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OTROS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

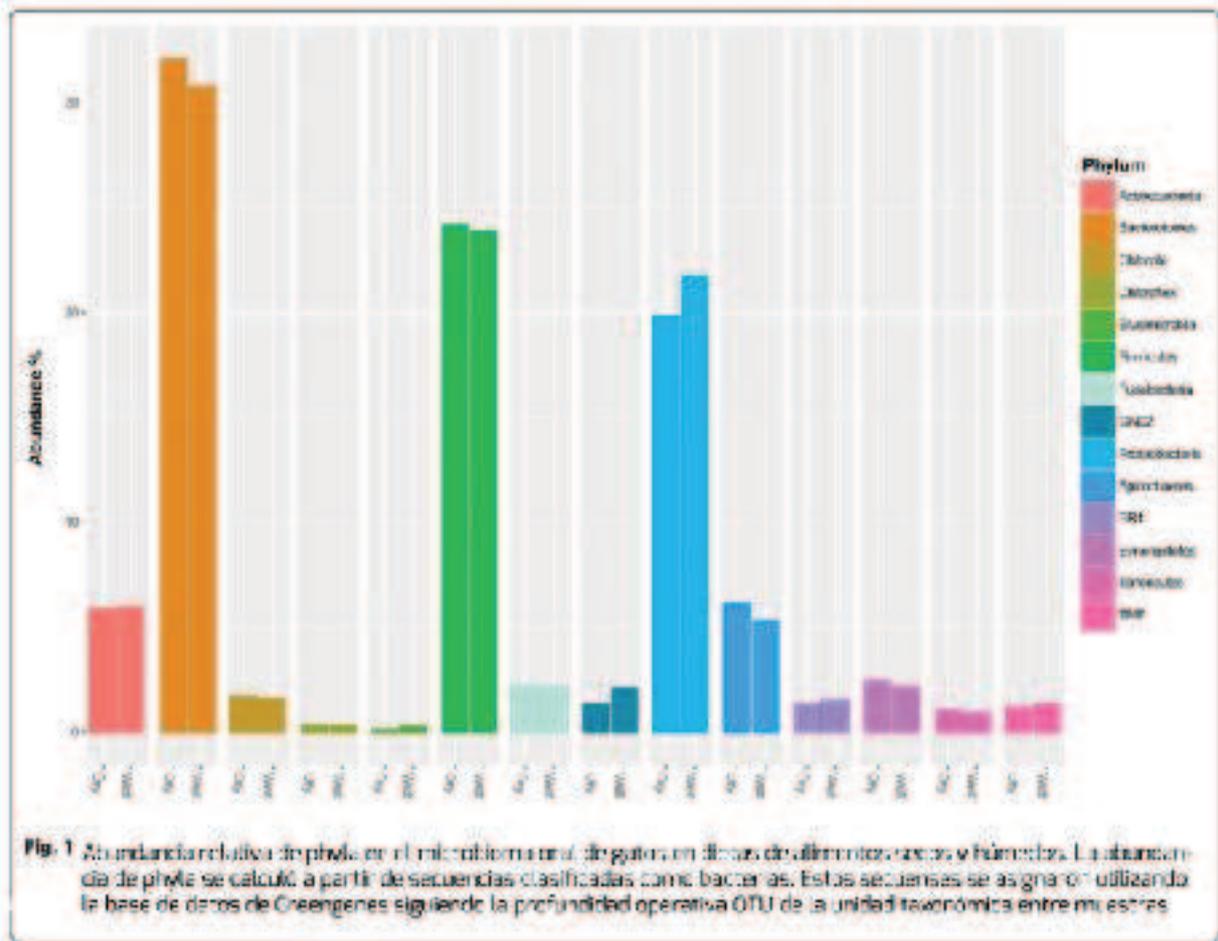
TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
-------------	---------------

(Wiggs, 2015)

**TABLA 7.- BACTERIAS DE LA CAVIDAD ORAL FELINA (Doalieslager , 2013).**

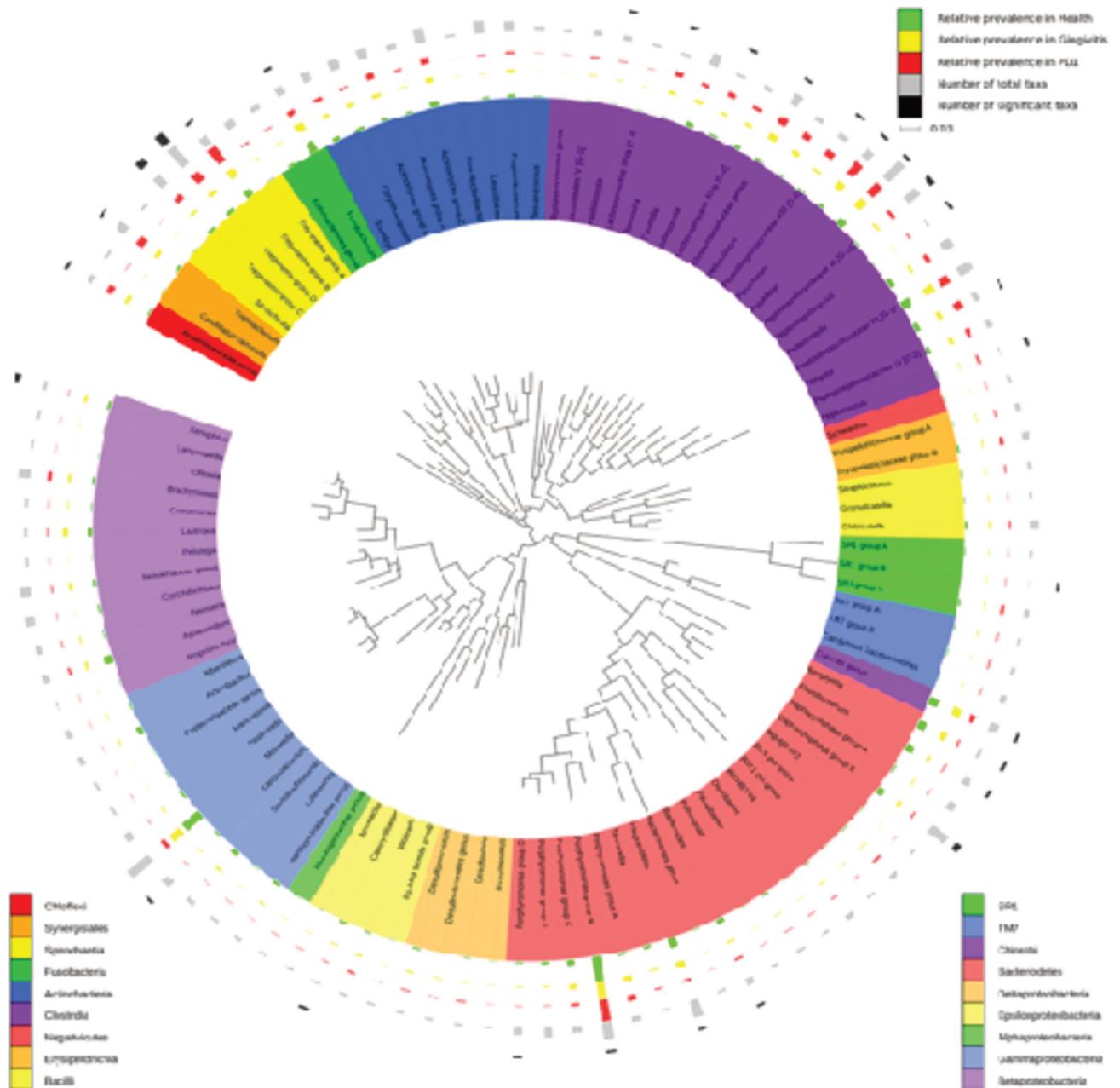
GRAM POSITIVOS		GRAM NEGATIVOS	
Aerobias / aerobias facultativas	Anaerobias	Aerobias / aerobias facultativas	Anaerobias
Actinomyces sp.	Bifidobacterium sp.	Actinobacillus sp.	Campylobacter sp.
Listobacillus sp.	Clostridium sp.	Branhamella sp.	Bacteroides sp.
Micrococcus sp.	Peptostreptococcus sp.	Campylobacter sp.	Flavobacterium sp.
Nocardia sp.	Propionibacterium sp.	Capocytophaga sp.	Porphyromonas sp.
Streptococcus sp.		Colliform	Prevotella sp.
		Elkenella sp.	Sporchaetes sp.
		Haemophilus sp.	Wolinella sp.
		Weiseria sp.	Wolinella sp.
		Pasteurella sp.	

**FIGURA 1 . ABUNDANCIA RELATIVA DE LOS PHYLA EN EL MICROBIOMA ORAL FELINO CON DIETAS SECAS Y HUMEDAS**



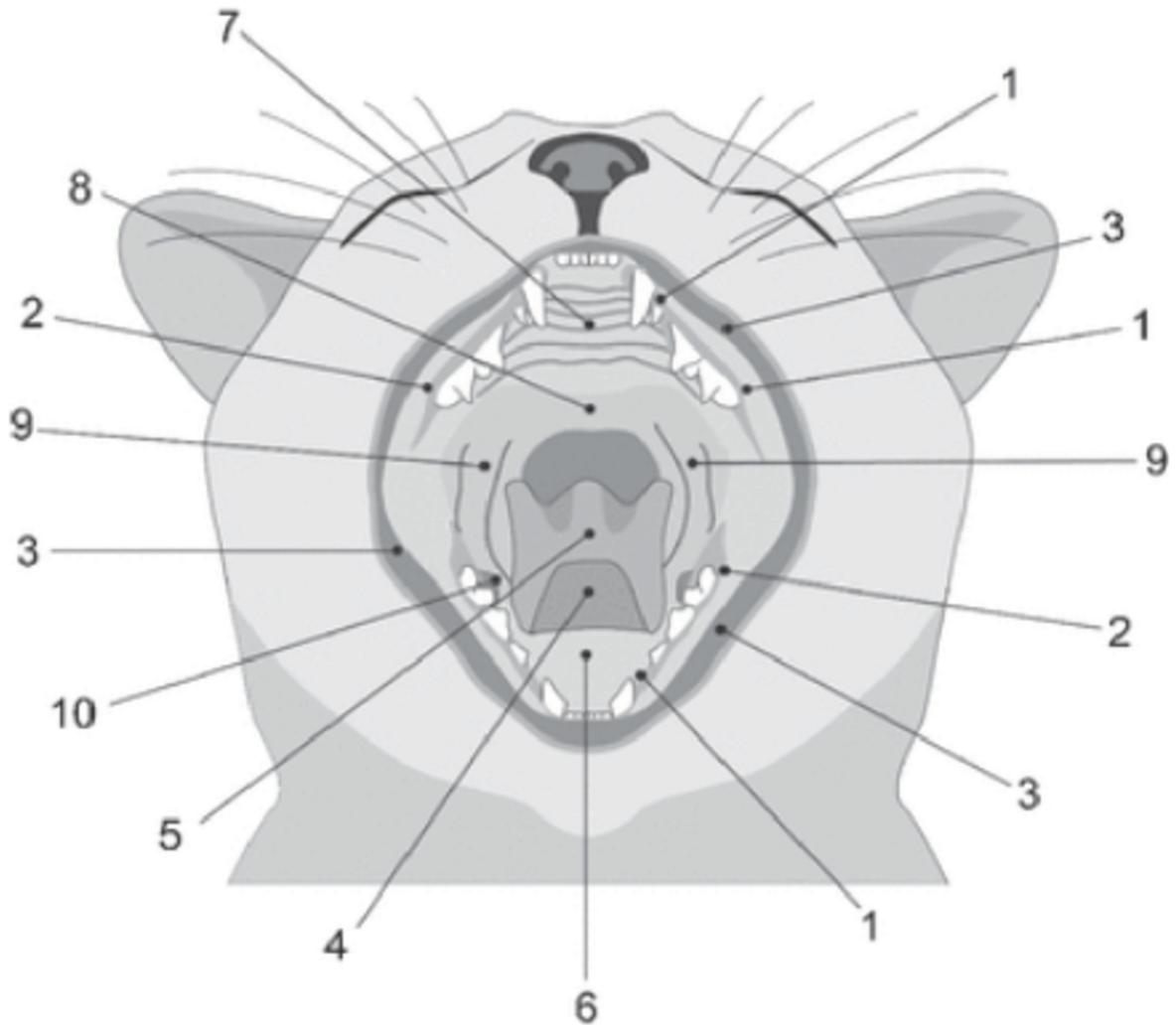
(Adler et al, 2016)

**FIGURA 2. Árbol de familias y especies bacterianas de las placas subgingivales. Árbol de máxima verosimilitud circular de los genes 16S rRNA de longitud completa en el nivel de género.**



Harris S, Croft J, O'Flynn C, Deusch O, Colyer A, et al. (2015) A Pyrosequencing Investigation of Differences in the Feline Subgingival Microbiota in Health, Gingivitis and Mild Periodontitis. PLOS ONE 10(11): e0138986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138986>

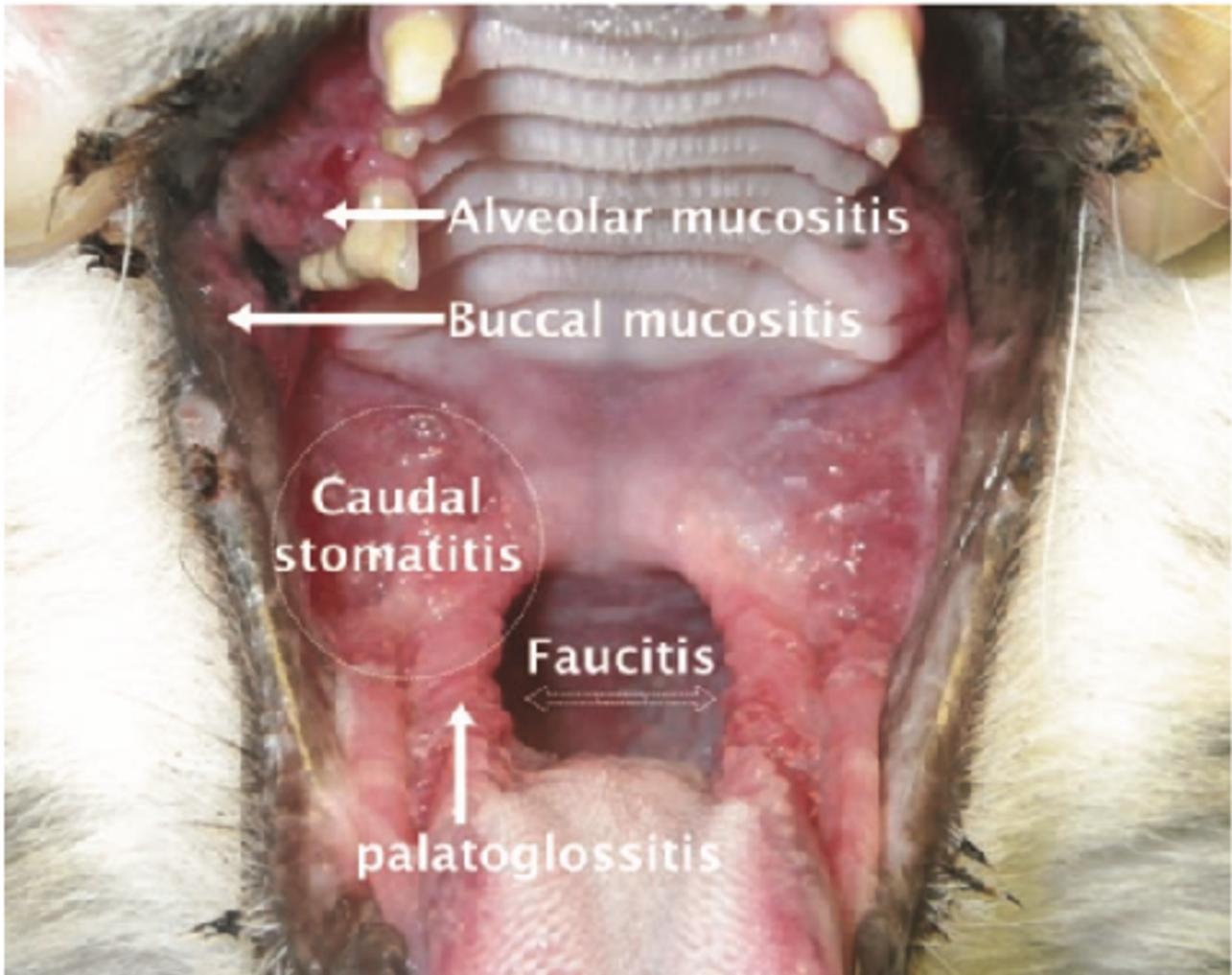
**FIGURA 3. Anatomía Cavity Oral Felina**



Doalieslager, 2013

- |                               |                                       |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Gingiva Unida              | 6. Base de la lengua                  |
| 2. Mucosa Alveolar            | 7. Paladar duro                       |
| 3. Mucosa Bucal               | 8. Paladar blando                     |
| 4. Superficie Ventral Lingual | 9. Márgenes Palatoglosales            |
| 5. Superficie Dorsal Lingual  | 10. Glándula Salivar del primer molar |

**FIGURA 4 . Terminología correcta para la inflamación observada en gingivostomatitis crónica felina (GSCF)**

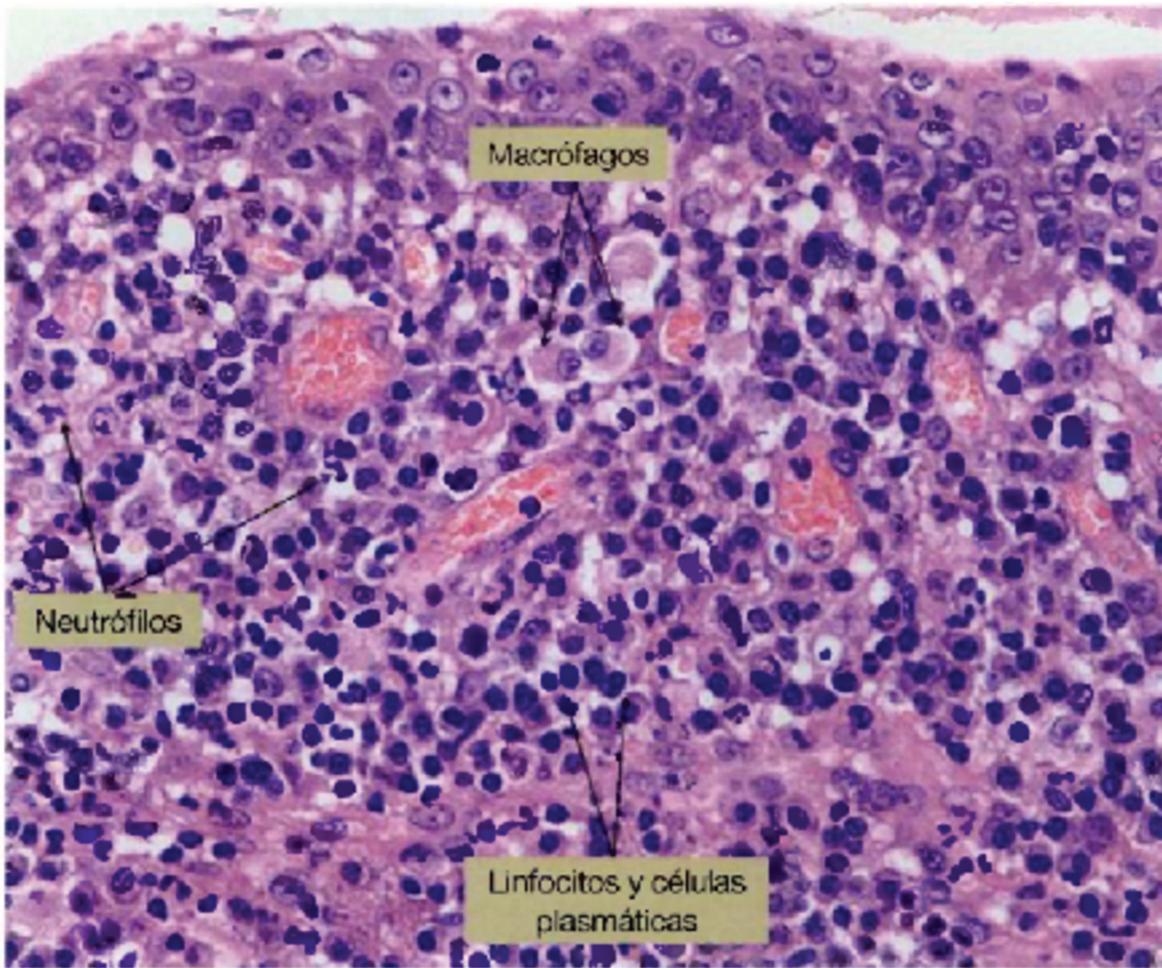


El área caudal de la boca (comúnmente e incorrectamente denominada fauces) no tiene un término anatómico específico : estomatitis caudal o mucositis.

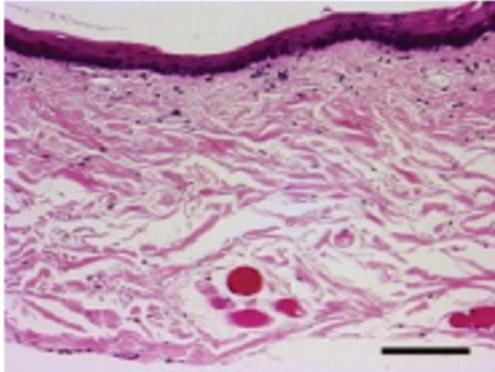
Las fauces son en realidad las paredes laterales de la orofaringe, que albergan las amígdalas. La inflamación aquí se denomina faucitis, pero normalmente sólo se identifica bajo anestesia.

La inflamación puede extenderse más allá de la unión mucogingival para incluir la mucosa alveolar (mucositis alveolar) y eventualmente la mucosa bucal (mucositis bucal). Los pliegues palatoglosales también pueden verse afectados llamándose: Palatoglositis ( Perry et al, 2015).

**FIGURA 5 . Infiltrado Inflamatorio Asociado a la GECF (Cassanova et al, 2016)**

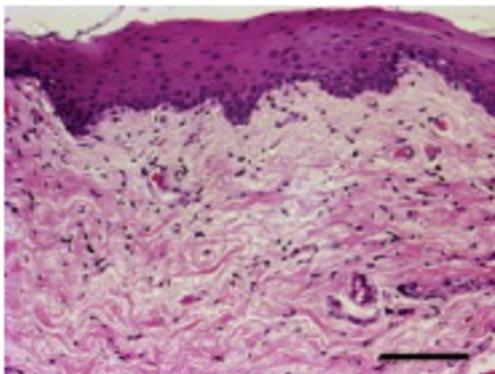


## FIGURA 6. GRADO DE PUNTUACION HISTOLOGICA EN BIOPSIAS CON GECF



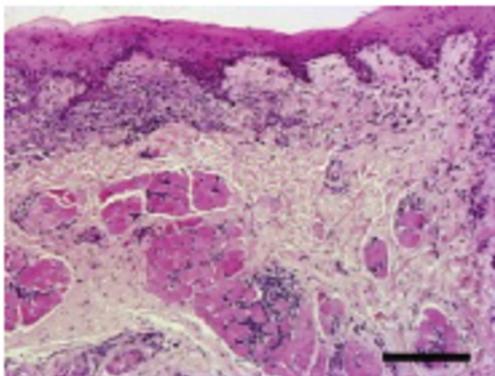
### GRADO 0 : NORMAL

Epitelio escamoso estratificado con linfocitos intraepiteliales escasos. La lámina propia / submucosa contiene mastocitos dispersos y linfocitos. Los linfocitos pueden formar pequeños agregados subepiteliales.



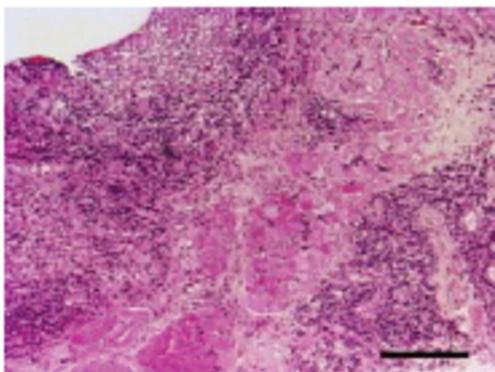
### GRADO 1 : INFLAMACION MINIMA A LEVE

Hiperplasia epitelial leve y paraqueratosis. Puede tener un número ligeramente mayor de linfocitos intraepiteliales y de neutrófilos exocitosantes escasos. La lámina propia / submucosa contiene una población dispersa a luz, perivascular a intersticial de células plasmáticas, linfocitos, mastocitos y macrófagos raros.



### GRADO 2 : INFLAMACION MODERADA

Hiperplasia epitelial variable con regiones de degeneración o ulceración. La lámina propia / submucosa contiene una infiltración moderada de células inflamatorias de linfocitos y células plasmáticas mezcladas con un número variable de macrófagos y neutrófilos. Las células inflamatorias pueden formar una banda "liquenoide" distinta dentro de la lámina propia superficial. En la submucosa, las células infiltrantes se extienden a menudo alrededor de las fibras del músculo esquelético.



### GRADO 3 : INFLAMACION SEVERA

Extensas regiones de degeneración epitelial, espongiosis y ulceración y exudación superficial con muchos macrófagos, neutrófilos y linfocitos. La lámina propia / submucosa contiene un denso infiltrado inflamatorio con proporciones variables de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos. En algunas secciones la lámina propia se expande o se reemplaza por tejido de granulación inmaduro y restos fibrinonecróticos.

**FIGURA 7 . GINGIVITIS JUVENIL**



(Cannon, 2015)

**FIGURA 8. ULCERA EOSINOFILICA FELINA**



Úlcera eosinofílica en el labio superior, laringe y fosa nasal derecha (Vullo et al, 2014).

### **FIGURA 9 . Radiografía Dental**



Radiografía dental es requerida para identificar lesiones debajo de la línea gingival. En este caso, la raíz rostral del molar inferior muestra una extensa resorción y reemplazo por hueso.

( Cannon et al, 2015).

**FIGURA 10 . SEVERA INFLAMACION CAUDAL**



Brook et al, 2014.

## BIBLIOGRAFIA

1. Adler et al. (2016) Diet may influence the oral microbiome composition in cats Research. Westmead Centre for Oral Health, Westmead, NSW 2145. Australia. <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0169-y>
2. Alexandre D; (2015) Casos em medicina felina. Primera Edición. Sao Pablo. Brasil. Editora MedVet Ltda. 390 pag.
3. Arzi B, Verstraete FJM, Borjesson DL (2015) Mesenchymal stem cell therapy for feline chronic gingivostomatitis: concept, progress and obstacles. *Proceedings of the 24th European Congress of Veterinary Dentistry*, 4–7 June 2015, Ghent, Belgium .<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582907>
4. Arzi B, Mills-KoE, VerstraeteFJ, et al.(2016) Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Transl Med*; 5(1):75-86 . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582907>
5. Bergh A; Grimbeek J; May W; Gülmezoglu AM; Khan KS; Kulier R; et al. Measurement of perceptions of educational environment in evidence-based medicine. *Evid Based Med* (2014) 19:123–31. doi:10.1136/eb-2014-101726 . <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.847.7484&rep=rep1&type=pdf>
6. Bellows Jan (2015) Chronic ulcerative paradental stomatitis: When 'kissing' isn't a good thing. DVM360 Magazine. <http://veterinarynews.dvm360.com/chronic-ulcerative-paradental-stomatitis-when-kissing-isnt-good-thing>
7. Brook A. Niemiec,(2014) Feline & Canine Oral Ulcerative Disease .Today's Veterinary Practice January/February . <http://todaysveterinarypractice.navc.com/practical-dentistry-feline-canine-oral-ulcerative-disease/>
8. Cannon Martha (2015) Feline chronic gingivostomatitis . Companion Animal . Botley, Oxford . <http://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/coan.2015.20.11.616>
9. Cassanova C; Orozco A; (2016) Aportaciones al estudio de la Gingivostomatitis Crónica Felina . Revista Argos. Numero 177. Pág.1 a 104.

10. Chan W; Sinhorini W; Martinis R; Pereira P; (2017). Lymphocytic Plasmacytic Gingivitis Stomatitis: Case Report. 38o Congresso Brasileiro Da Anclivepa - Recife/Pe . [Http://Www.Infoteca.Inf.Br/Anclivepa/Smarty/Templates/Arquivos\\_Template/Upload\\_Arquivos/Docs/Anc17645.Pdf](http://Www.Infoteca.Inf.Br/Anclivepa/Smarty/Templates/Arquivos_Template/Upload_Arquivos/Docs/Anc17645.Pdf)
11. Clarke D; Anthony C.(2014) Oral Examination In The Cat :A Systematic Approach *Journal of Feline Medicine and Surgery*. <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X14552364>
12. Collado Alcalá VM ; (2017). Efecto in vitro de interferón de tipo I sobre la expresión de retrovirus felinos y evaluación de su aplicación terapéutica en gatos con infección natural. Tesis Doctoral. <http://eprints.ucm.es/42818/>
13. Colin Harvey (2016). Scoring Plaque and Calculus. European Veterinary Dental Forum, Dublin. [http://www.vohc.org/Scoring\\_Dublin\\_2016.pdf](http://www.vohc.org/Scoring_Dublin_2016.pdf)
14. Da Silva Meirelles L; Al Caplan; Nardi NB; (2013). Pericytes as the source of mesenchymal stem cells. In: *Resident Stem Cells and Regenerative Therapy*. RCS. Goldenberg and ACC Carvalho, Org. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566331>
15. Davis E, (2015) How I treat Refractory Feline Chronic Gingivostomatitis. January 2 Clinician's Brief. Fayetteville, New York . <https://www.cliniciansbrief.com/article/how-i-treat-refractory-feline-chronic-gingivostomatitis>
16. De Nardo, D ; (2015) Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. Review Article. Elsevier Ltd. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25846205>
17. Dokuzeylul, A; Kayar, M.E ; (2016) Prevalence of systemic disorders in cats with oral lesions . *Scientific Research Projects . Veterinary Medicina, Turkey*. <http://vri.cz/docs/vetmed/61-4-219.pdf>
18. Donlin LT; Jayatilleke A; Giannopoulou EG; Kallioliias GD; Ivashkiv LB; (2014) Modulation of TNF-induced macrophage polarization by synovial fibroblasts. *J Immunol*. Epub. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057003>

19. Dolieslager SM; Bennett D; Johnston N; Riggio MP. (2013) Novel bacterial phylotypes associated with the healthy feline oral cavity and feline chronic gingivostomatitis . *Research in Veterinary Science* 94. School of Veterinary Medicine, University of Glasgow, UK. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261159>
20. Dolieslager SM, Lappin DF, Bennett D, Graham L, Johnston N, Riggio MP (2013) The influence of oral bacteria on tissue levels of Toll-like receptor and cytokine mRNAs in feline chronic gingivostomatitis and oral health. *Vet Immunol Immunopathol* 151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287555>
21. Dolieslager SM (2013) Studies on the aetiopathogenesis of feline chronic gingivostomatitis. PhD thesis, University of Glasgow. [https://research-information.bristol.ac.uk/en/theses/studies-on-the-aetiopathogenesis-and-treatment-of-feline-chronic-gingivostomatitis\(49af3435-9ac8-4a09-bb0a-1e536cd85f24\).html](https://research-information.bristol.ac.uk/en/theses/studies-on-the-aetiopathogenesis-and-treatment-of-feline-chronic-gingivostomatitis(49af3435-9ac8-4a09-bb0a-1e536cd85f24).html)
22. Farcas Nicodim ; Lommer M; Kass P ; Verstraete F. (2014) Dental Radiographic finding in cats with chronic gingivostomatitis (2002\_2012) . *JAVMA*, Vol 244 .[https://www.researchgate.net/publication/259768246\\_Dental\\_radiographic\\_findings\\_in\\_cats\\_with\\_chronic\\_gingivostomatitis\\_2002-2012](https://www.researchgate.net/publication/259768246_Dental_radiographic_findings_in_cats_with_chronic_gingivostomatitis_2002-2012)
23. Fernandez M; Manzanilla E; Lloret A; León M; Thibault JC. (2016) Prevalence of feline herpesvirus-1, feline calicivirus, *Chlamydophila felis* and *Mycoplasma felis* DNA and associated risk factors in cats in Spain with upper respiratory tract disease, conjunctivitis and/or gingivostomatitis . *Journal of Feline Medicine and Surgery* . Spainin. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919892>
24. Filipa Romão De Bastos Falcão . (2016) Doenças Estomatológicas Do Gato Diagnosticadas Por Histopatologia: Estudo Retrospectivo De 6 Anos Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Faculdade de Medicina Veterinária .<http://recil.grupolusofona.pt/dspace/handle/10437/7451>
25. Floyd E. Dewhirst (2015) The feline oral microbiome: A provisional 16S rRNA gene based taxonomy with full-length reference sequences . *Veterinary Microbiology* 175. Department of Microbiology, The Forsyth Institute, Cambridge <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297541/>

26. Gracis M (2015) Inflammatory oral diseases in cats. Proceedings Book I. The Always Amazing Thai Experience. Milan, Italy. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20163336955>
27. Greenfield Barden (2017) Chronic Feline Gingivostomatitis: Proven Therapeutic Approaches & New Treatment Options. TVP Journal. Arkansas Veterinary Specialists, Little Rock, Arkansas. <http://todaysveterinarypractice.navc.com/chronic-feline-gingivostomatitis-proven-therapeutic-approaches-new-treatment-optionsce-article/>
28. Harris S; Croft J, O'Flynn C; Deusch O; Colyer A; Allsopp J; Milella L; Davis I ; (2015) A Pyrosequencing Investigation of Differences in the Feline Subgingival Microbiota in Health, Gingivitis and Mild Periodontitis . Research Article. Plos One Journal. University Freiburg, Germany. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136986>
29. Harvey A; Tasker S; (2013). *BSAVA Manual of Feline Practice: A Foundation Manual*. 1 Edición. Dental disorders and their management. Editores : Wiley John and Sons Editorial BSAVA. 496 pag.
30. Hawke C (2013) Proceedings of the Australian Veterinary Association (AVA) Annual Conference, Cairns, Small Animal/ Dentistry, May 201, Cairns, Australia. <http://www.sciquest.org.nz/node/87657>
31. Hennet Philippe (2014) Feline Chronic Gingivostomatitis. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. Clinique .<http://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=12886&catId=57092&id=7054896&print=1>
32. Hagiwara M; Reche A; Teixeira M; (2016) Retrovírus dos felinos: síndrome da imunodeficiência dos felinos. Livro Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia. Rio de Janeiro. Brasil. Editorial Roca. cap. 77, p. 836-843.
33. Holmstrom SE; Bellows J; Juriga S; Knutson K ; Niemiec BA; Perrone J. (2013) AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. Veterinary Practice Guidelines. 2013b; 49:75-82. [https://www.aaha.org/public\\_documents/professional/guidelines/dental\\_guidelines](https://www.aaha.org/public_documents/professional/guidelines/dental_guidelines)

34. Jennings MW, Lewis JR, Soltero-Rivera MM, Brown DC, Reiter AM (2015) Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000-2013). *J Am Vet Med Assoc* 246.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719848>
35. Johnston NW. (2013) Feline chronic gingivitis stomatitis. Draft DentalVets.<http://www.dentalvets.co.uk/docs/Feline-FCGS%20-vMay2013.pdf>.
36. Kapoor V; Antonelli T; Parkinson J; Adam Hartstone-Rose A; (2016) Oral health correlates of captivity. Research Article. Elsevier Ltd. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5041565/>
37. Kornya MR; Little SE; Scherk MA; Sears WC; Bienzle D.( 2014) Association between oral health status and retrovirus test results in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25285933>
38. Leal R; Brito M; McGahie D; Niza M; Tavares L. (2013) The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome .*Irish Veterinary Journal*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816157/>
39. Leal R ; Gil S; (2016). The Use of Recombinant Feline Interferon Omega Therapy as an Immune-Modulator in Cats Naturally Infected with Feline Immunodeficiency Virus: New Perspectives. *Review of Veterinary Science* . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816157/>
40. Lee SM; Gregory P; Donaldson, Zbigniew M; Boyajian S; Klaus L; Mazmanian S. (2013) Bacterial colonization factors control specificity and stability of the gut microbiota. *Nature Journal*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893107/>
41. Lommer Milinda. (2013) Oral Inflammation in Small Animals , Article in *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* · Volumen 43. Issue 3, Pages 447-704
42. Lommer Milinda (2013) Efficacy of Cyclosporine for Chronic, Refractory Stomatitis in Cats: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Study. *Journal Vet Dent* Vol. 30 No.1. Mill Valley. Canada

43. Machado dos Santos, B (2014) Complexo Gengivite-Estomatite-Faringite dos Felinos. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real . Brasil . [https://repositorio.utad.pt/bitstream/10348/5977/1/msc\\_bcmmsantos.pdf](https://repositorio.utad.pt/bitstream/10348/5977/1/msc_bcmmsantos.pdf)
44. Marx C; Silveira M; Beyer Nardi N ; ( 2015). Adipose-Derived Stem Cells in Veterinary Medicine: Characterization and Therapeutic Applications . Stem Cells and Development. Vol. 24, No. 7: 803-813
45. Mata, F (2015) The Choice of Diet Affects the Oral Health of the Domestic Cat; [www.mdpi.com/journal/animals](http://www.mdpi.com/journal/animals).
46. Matilde K, Lourenço M, Zahn F & Machado L (2013) Complexo gengivite estomatite felina: revisão de literatura. Veterinaria e Zootecnia, Distrito de Rubião Jr. S/N. Botucatu – SP – Brasil <http://biblat.unam.mx/es/revista/veterinaria-e-zootecnia/articulo/complejo-gengivite-estomatite-felina-revisao-de-literatura>
47. Ménard C and K Tarte. (2013). Immunoregulatory properties of clinical grade of mesenchymal stromal cells: evidence, uncertainties, and clinical application. Stem Cell Res Ther . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742637>
48. Mihaljevic SY. (2013) Therapy of feline chronic gingivostomatitis - Review of 10 years of experience. Proceedings of 22nd European Congress of Veterinary Dentistry and the 12th World Veterinary Dental Congress. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947586/>
49. Pereyra Philo Reginaldo ( 2015) Gengivite- Estomatite Crônica Em Gatos E Sua Correlação Clínico- Morfológica Com O Vírus Da Imunodeficiência Felina . Programa De Pós-Graduação Em Ciências Veterinárias . Trabajo De Disertación. [http://www.uece.br/ppgcv/dmdocuments/ReginaldoPereiraFilho\\_Dissertação.pdf](http://www.uece.br/ppgcv/dmdocuments/ReginaldoPereiraFilho_Dissertação.pdf)
50. Palermo M; Perez C; (2014) Enfermedades Infecciosas Felinas . Editor: Editorial Servet S.L. Servet Diseño Y Comunicación. Edición: 1 . Páginas: 432.
51. Perry R; Cedrik T. (2015) Periodontal disease in cats: Back to basics - with an eye on the future. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 17, n. 1, p. 45–65.

52. Reiter AM, Soltero-Rivera MM (2014) Applied feline oral anatomy and tooth extraction techniques: an illustrated guide. *J Feline Med Surg* **16**: 900–13. doi10.1177/1098612X1455236
53. Rocha De Medina M; ( 2016 ) COMPLEXO GENGIVITE ESTOMATITE FELINA, XXIV Seminário de Iniciação Científica .Hospital Veterinário da Unijui, Brasil. <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/.../5093>
54. Rolim Veronica Machado (2016) Clinical, pathological, immunohistochemical and molecular characterization of feline chronic gingivostomatitis. *Journey of Feline Medicine and Surgery* .Department of Veterinary Pathology of the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858258>
55. Rolim Veronica Machado (2014) Caracterização Clínico, Patológica, Imuno-Histoquímica E Molecular Da Gengivoestomatite Linfoplasmocítica Felina. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul Faculdade De Veterinária. Programa De Pós-Graduação Em Ciências Veterinárias . Porto Alegre, Brasil. <Http://Hdl.Handle.Net/10183/94757>
56. Santos B; (2016) Complejo Gingivete-Estomatite-Faringite Felino: a Dolenca e o diagnostico. *Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária*, Lisboa, Portugal. <http://revistas.ulusofona.pt/index.php/rlcmv/article/view/5705>
57. Soltero M; Reiter M; (2015). *August's Consultations in Feline Internal Medicine*. Elsevier - Health Sciences Division. 1 st Edition. Volumen 7. Philadelphia, United States. Imprint Saunders. Paginas: 1088.
58. Songtag C; Rubio K; (2017). Complexo Gengivite Estomatite Felina: Revisão Sistemática Dos Tratamentos . *Anais do II Simpósio em Produção Sustentável e Saúde Animal* . <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v4i0.36968>
59. Sturgeon et al, (2014) Characterization of the oral microbiota of healthy cats using next-generation sequencing .*The Veterinary Journal*. Ontario Veterinary College, University of Guelph, Canada. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680670>

60. Sousa Filho; R.P.; Sampaio, K.O.; Montenegro, A. R.; Cagnini, D. Q.; Cunha, M. G. M. C.M.; Evangelista, J. S. A. M. (2015) Correlações entre a Gengivite- Estomatite Crônica e o Vírus da Imunodeficiência Felina . Periódico: Ciência Rural . Fortaleza- Ceará .<http://docplayer.com.br/16438832-Universidade-estadual-do-ceara-faculdade-de-veterinaria-programa-de-pos-graduacao-em-ciencias-veterinarias-reginaldo-pereira-de-sousa-filho.html>
61. Sousa Filho (2015) Gengivite- Estomatite Crônica Em Gatos E Sua Correlação Clínico- Morfológica Com O Vírus Da Imunodeficiência Felina . Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará . Fortaleza. <http://www.uece.br/ppgcv/dmdocuments/>
62. Thomas S; Lappin DF; Spears J; Bennett D; Nile C; Riggio MP; (2017) Prevalence of feline calicivirus in cats with odontoclastic resorptive lesions and chronic gingivostomatitis. Research in Veterinary Science. Glasgow . UK.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28235708>
63. Tomazi Natalia. (2016) Associação Entre Isolamento De *Candida* Spp. Da Mucosa Oral De Gatos Acometidos Por Retrovírus E/Ou Gengivoestomatite .Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul Faculdade De Veterinária. Porto Alegre. <Http://Hdl.Handle.Net/10183/153273>
64. Viegas Dos Santos, Raquel (2014) Avaliação Do Risco De Ocorrência De Lesões De Reabsorção Dentária Em Animais Com Gengivo-Estomatite Crônica Felina . Faculdade de Medicina Veterinária . Lisboa . <http://hdl.handle.net/10437/4756>
65. Vischer C. Virbagen<sup>®</sup> Omega: The potential of a veterinary interferon. 2013. <http://www.docstoc.com/docs/72727704/Virbagen-Omega>. Acedido em: 13/9/2013.
66. Vullo C; Meligrana M; Dini F; Palumbo Piccionello A; Tambella A.M. (2014) Le lesioni pseudotumorali del cavo orale nella specie felina .AIVPA JOURNAL - Italian journal of companion animal practice . Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Camerino. <https://www.aivpa.it/journal/2014/4/105/le-lesioni-pseudotumorali-del-cavo-orale-nella-specie-felina>

67. Wiggs RB. (2015) Feline Chronic Gingivitis Stomatitis. DentalVets. British Veterinary Dental Association. UK. [http://www.dentalvets.co.uk/files/Docs/Common%20Case%20Types/FCGS/FCGS-Nov\\_2015.pdf](http://www.dentalvets.co.uk/files/Docs/Common%20Case%20Types/FCGS/FCGS-Nov_2015.pdf)
68. Winer JN ; Arzi B; Verstraete J; (2016) Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of the Literature. Review Article *Frontiers in Veterinary Science*. California . USA. <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffvets.2016.00054>
69. Yarza P; Yilmaz P; Priesse E; Glockner O; Wolfgang L; Schleifer K; Whitman W; Euzéby J; Amann R; Rossello M; ( 2014). Uniting the classification of cultured and uncultured bacteria and archaea using 16S rRNA gene sequences. *Nature Reviews .Microbiology*. Volumen 12. Toulouse. France. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25118885>