Medicina veterinaria
Universidad Nacional de Rio Negro
Sede Alto Valle y Valle Medio

‘’Uso de Oclacitinib para el tratamiento de dermatosis autoinmunes en caninos: reporte de un caso’’

Autor: Avellaneda Marianella

Director: Álvarez Marcelo

Co director: Martin Daniele

Agradecimientos

Gracias a mi madre y a mi pareja. Esto lo logramos juntos.

A mis amigos, tanto los que dejé en Bahia y me dieron su apoyo todos estos años incluso en la distancia como los que hice en Choele e hicieron la carrera mucho más amena.

A mis profesores, y especialmente a mis tutores Marcelo y Martin por la paciencia y el compromiso.

A todos los profesionales que en algún momento me brindaron un espacio para aprender y conocer más sobre la profesión.

Al personal no docente del Hospital Escuela Veterinario, gracias por hacernos sentir como en casa y hacer que la vida estudiantil sea más agradable.

Y a mis compañeros de cuatro patas cuya compañía siempre fue mi norte para seguir avanzando en este camino que elegí.

Índice de Contenidos

Agradecimientos 2

1.Prólogo 5

2. Resumen 5

2.1. Abstract 6

3. Objetivo general 6

3.1. Objetivos particulares 6

4. Introducción 7

5. Inmunopatología básica de la piel 8

6. Dermatosis inmunomediadas 9

6.1 Dermatosis autoinmunes más comunes: Complejo Pénfigo, Lupus Eritematoso Discoide y Lupus Eritematoso Sistémico. 9

6.1.1 Complejo Pénfigo 9

6.1.2 Lupus Eritematoso Discoide 10

6.1.3 Lupus Eritematoso Sistémico 10

6.2 Fisio patogenia de las enfermedades autoinmunes 11

6.3 Datos de reseña 12

6.4 Signologia clinica 12

6.4.1 Complejo Pénfigo 12

6.4.2 Lupus Eritematoso Discoide 17

6.4.3 Lupus Eritematoso Sistémico 19

6.5 Diagnóstico de las dermatosis autoinmunes 21

6.5.1 Complejo Pénfigo 22

6.5.2 Lupus Eritematoso Discoide y Lupus Eritematoso Sistémico 23

6.6 Diagnósticos Diferenciales 25

6.7 Tratamiento 25

6.7.1 Complejo Pénfigo 25

6.7.2 Lupus Eritematoso Discoide y Lupus Eritematoso Sistémico 27

7. Otras alternativas de tratamiento: Oclacitinib 27

7.1 Introducción 27

7.2 Mecanismo de acción 28

7.3 Farmacocinética 29

7.4 Uso del Oclacitinib en el tratamiento de enfermedades autoinmunes 30

8. Caso clínico 34

9. Conclusión 39

10. Bibliografía 41

1.Prólogo

La carrera de Medicina Veterinaria dictada en la ciudad de Choele Choel, Rio Negro por la Universidad Nacional de Rio Negro (UNRN) tiene una duracion de seis (6) años, dentro de los cuales se obtiene una formacion general en las distintas areas de incumbencia del Médico Veterinario. En el segundo cuatrimestre del último año se realizan las Practicas de Orientación Profesional (OPP) con el objetivo de profundizar en los conocimientos del futuro profesional en una orientación especifica siendo elegida en este caso la Orientación en Pequeños Animales.

Este trabajo final tiene como eje principal las experiencias adquiridas durante las OPP tanto en el Hospital Escuela de Medicina Veterinaria (HEMEVE) ubicado en Choele Choel, Rio Negro como asi tambien en la clinica UNISAN 24 ubicada en Bahia Blanca, Buenos Aires. En ambos lugares tuve la oportunidad no solo de observar sino de participar en las distintas actividades que se realizan en la clinica diaria incluyendo consultas, procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos, internaciones, etc. y que sirvieron como base para escribir este Trabajo Final de Grado.

El tema elegido para este Trabajo Final de Grado fue el uso de Oclacitinib para el tratamiento de dermatosis autoinmunes no solo por lo interesante de la fisio patogenia de estas enfermedades sino para explorar las posibilidades terapéuticas de dicho fármaco en contraposición con el uso de terapias con anti inflamatorios esteroideos.

2. Resumen

Las dermatosis autoinmunes representan un pequeño porcentaje de las dermatosis en caninos y su tratamiento con terapias en base a glucocorticoides e inmunosupresores suelen presentar efectos adversos a largo plazo para los pacientes. En el presente trabajo se busca dar a conocer otra alternativa de tratamiento en base al fármaco Oclacitinib para el tratamiento de dermatosis autoinmunes, ofreciendo buenos resultados y con escasos a nulos efectos adversos. Se utilizo un caso clínico para ejemplificar lo anteriormente expuesto y para sumar a las experiencias del uso de Oclacitinib en el tratamiento de dermatosis autoinmunes.

Palabras claves: autoinmune, Lupus, Pénfigo, Oclacitinib.

2.1. Abstract

Autoimmune dermatoses represent a small percentage of dermatoses in canines and their treatment with therapies based on glucocorticoids and immunosuppressants usually present long-term adverse effects for patients. The present work seeks to present another treatment alternative based on the drug Oclacitinib for the treatment of autoimmune dermatoses, offering good results and with few to no adverse effects. A clinical case was used to exemplify the above and to add to the experiences of the use of Oclacitinib in the treatment of autoimmune dermatoses.

Keywords: autoimmune, Lupus, Pemphigu, Oclacitinib.

3. Objetivo general

Se propone brindar al Médico Veterinario información sobre las dermatosis inmunomediadas más relevantes en caninos, sus signos clínicos y opciones de diagnóstico y tratamiento asi como documentar el uso de Oclacitinib mediante un caso clínico en el tratamiento de dermatosis inmunomediadas.

3.1. Objetivos particulares

-. Describir la inmunopatologia de la piel para lograr una mejor comprensión de los procesos patológicos dados en las dermatosis autoinmunes.

-. Describir la fisiopatología, signos clínicos y tratamiento para las dermatosis autoinmunes más comunes en el canino (Complejo Pénfigo, Lupus Eritematoso Discoide y Lupus Eritematoso Sistémico).

-. Describir las caracteristicas farmacológicas del Oclacitinib y su uso en dermatosis autoinmunes.

-. Documentar y describir el tratamiento de un paciente canino con Oclacitinib.

4. Introducción

Las enfermedades autoinmunes se producen cuando el sistema inmunitario falla en la tolerancia hacia elementos corporales normales y configura una respuesta inmunitaria hacia ellos. En estas enfermedades los anticuerpos o los linfocitos activados desarrollan una respuesta exacerbada hacia constituyentes normales del organismo provocando lesiones. En las enfermedades inmunomediadas el estímulo desencadenante de la respuesta es un antígeno exógeno. Estos antígenos se suelen corresponder con fármacos, bacterias, virus y protozoos que estimulan el sistema inmunitario, cuya respuesta es errónea y desproporcionada provocando daños en los tejidos (Poveda, 2021).

Las dermatosis inmunomediadas se caracterizan por la producción de autoanticuerpos contra componentes de la piel y por la formación de complejos antígeno-anticuerpo que se depositan en diferentes localizaciones de la piel. Las más diagnosticadas son Pénfigo y Lupus Eritematoso (LE). El primero se presenta aproximadamente en 0.6% de todas las dermatosis caninas, mientras que el segundo representa 0.5% (Alva & col., 2009).

Estas patologías suelen presentar una signologia clínica muy amplia y muchas veces poco especifica por lo que el número de diagnósticos diferenciales es amplio y el diagnóstico definitivo suele darse al descartar otras enfermedades o por respuesta al tratamiento con anti inflamatorios esteroideos y terapias inmunosupresoras.

El tratamiento de estas patologías en caninos suele ser dificultoso y requiere dosis elevadas de corticoterapia sistémica con o sin otros fármacos inmunomoduladores potentes. Los efectos adversos de estos agentes pueden ser desde leves a graves y necesitan supervisión bioquímica y hematológica del paciente. Por lo general, el tratamiento se debe mantener durante períodos prolongados o durante toda la vida. Las dosis elevadas de glucocorticoides inducen la remisión en la mayoría de los pacientes. Posteriormente, la dosis se debe reducir gradualmente durante los siguientes días si se observa una remisión de la enfermedad. No obstante, los efectos adversos graves de estos agentes los tornan inaceptables en muchos de los casos (Payaró Figueras, 2018).

En el caso clínico elegido se decidió utilizar otro fármaco cuyo principio activo es conocido como Oclacitinib, el cual es un inhibidor de una familia de enzimas llamadas Janus quinasas (JAK). En esta familia hay varios tipos de enzimas (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) y el Oclacitinib inhibe de forma semi-selectiva la JAK1. Estas enzimas se encuentran en la parte intracelular de receptores a múltiples citoquinas. En situación

normal, una vez que una citoquina se une a su receptor específico las enzimas JAK se activan y se pone en marcha la vía de señalización JAK-STAT que conlleva la modificación de la expresión génica y el cambio de comportamiento de la célula. Cuando el Oclacitinib está presente, las enzimas JAK1 no se activarán con lo que la célula no será sensible al contacto con las citoquinas (Combarros, 2022).

Como el Oclacitinib modula el sistema inmune esto puede aumentar la sensibilidad a infecciones y exacerbar las condiciones neoplásicas, por lo que los tratamientos a largo plazo también requieren controles sanguíneos tales como hemograma completos y bioquímica sanguínea.

En el siguiente trabajo se realizará una recopilación de fuentes y recursos bibliográficos que incluyen la histología y la inmunología básica de la piel, las dermatosis autoinmunes más comunes en caninos (Complejo Pénfigo y Lupus Eritematoso Discoide) y las caracteristicas más importantes del Oclatinib. Posteriormente se describirá el reporte de un caso clínico de un paciente canino tratado con Oclacitinib.

5. Inmunopatología básica de la piel

La piel constituye la primera línea de defensa frente a la invasión microbiana y cualquier alteración en su continuidad facilita la progresión de los patógenos hacia el interior del organismo. Se observan importantes variaciones de un individuo a otro en cuanto a la composición química y el grado de humedad de la piel, pero existen unas características comunes que le proporcionan el poder de barrera protectora frente a agentes externos. Entre estas, se incluyen la fortaleza, flexibilidad, impermeabilidad y poder de auto regeneración. Esto dota a la piel de un alto grado de impenetrabilidad, ya que cuando está sana no es atravesada por los microorganismos ni por los patógenos, a excepción de algunas larvas de ciertos parásitos y algunos virus (Fariñas & Vich, 2021).

Además, en la piel se producen una serie de sustancias antimicrobianas como defensinas, catelicidinas, antileucoproteasas y otras, cuya función primordial es la de impedir la proliferación e invasión microbiana. Actualmente se sabe que, en algunas patologías, como la dermatitis atópica, la producción de estas sustancias puede verse significativamente disminuida, lo que contribuye y facilita el desarrollo de infecciones secundarias (Fariñas & Vich, 2021).

Además a la función de barrera fisica y química se le suma una barrera biológica formada por la microbiota cutánea, compuesta por numerosas especies de bacterias y hongos

(principalmente levaduras) y actuan como defensa frente a microbios patógenos, compitiendo con estos por los nutrientes esenciales o produciendo sustancias que matan a aquellas (Fariñas & Vich, 2021).

6. Dermatosis inmunomediadas

Las dermatosis inmunomediadas son enfermedades de la piel bien reconocidas poco comunes en perros y gatos. Se han subdividido en autoinmunes y de mediación inmunitaria. Se producen cuando el sistema inmunitario no se tolera a sí mismo (lo que se denomina tolerancia inmunitaria) y genera una respuesta inmunitaria contra las estructuras o funciones corporales normales. En la enfermedad autoinmune, se desarrollan anticuerpos o linfocitos activados contra los componentes corporales normales e inducen las lesiones. En las enfermedades de mediación inmunitaria secundaria, el antígeno es extraño para el cuerpo (Muller & col., 2013).

6.1 Dermatosis autoinmunes más comunes: Complejo Pénfigo, Lupus Eritematoso Discoide y Lupus Eritematoso Sistémico.

Entre las dermatosis autoinmunes más comunes en caninos se encuentran las enfermedades pertenecientes al Complejo Pénfigo, siendo el Pénfigo Foliáceo y el Pénfigo Vulgar las más prevalentes. También se incluyen los diferentes tipos de Lupus, como el Lupus Eritematoso Discoide y el Lupus Eritematoso Sistémico.

6.1.1 Complejo Pénfigo

El Complejo del Pénfigo es un grupo de enfermedades cutáneas autoinmunes poco frecuentes que afectan a perros, gatos y caballos, también se han descrito casos aislados en cabras. Se caracterizan clásicamente por la acantólisis, que es la ruptura de las conexiones desmosómicas intercelulares epidérmicas, en la que los queratinocitos separados se redondean como células acantolíticas de color oscuro. Los dos subconjuntos principales del Pénfigo en animales, al igual que en el hombre, son el Pénfigo Foliáceo (PF) y el Pénfigo Vulgar (PV), siendo este último relativamente menos frecuente en animales que en el hombre. Las variantes poco frecuentes o raras son el Pénfigo Vegetante (PVeg), el Pénfigo Paraneoplásico (PNP) y el Pénfigo Eritematoso (PE) (Muller & col., 2013).

Si bien existen diversas clasificaciones en el Complejo Pénfigo, inmunológicamente sólo hay tres: Pénfigo Foliáceo, Pénfigo Vulgar y Pénfigo Para neoplásico; en las tres formas

los autoanticuerpos están dirigidos contra las desmogleínas y otras proteínas que conforman el desmosoma (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

Otra clasificación propuesta es la de Pénfigo Superficial y Pénfigo Profundo; cuando la respuesta inmune se dirige hacia los desmosomas que unen a las células en procesos de diferenciación (estratos espinoso y granular) se clasificaría al Pénfigo como superficial, siendo la manifestación clínica la presencia de vesículas y pústulas. A este grupo pertenecen el Pénfigo Foliáceo y el Eritematoso. Cuando el ataque inmunológico contra los desmosomas y hemidesmosomas ocurre en las células poco diferenciadas (estrato basal), se trataría de Pénfigo Profundo, con lesiones vesículo-ampollosas que evolucionan a erosiones, úlceras, costras y lesiones proliferativas donde también están involucradas la mucosa bucal y las uniones muco-cutáneas, representado por Pénfigo Vulgar, Pénfigo Para neoplásico y Pénfigo Ampolloso o Bulloso (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

6.1.2 Lupus Eritematoso Discoide

El Lupus Eritematoso Discoide (LED), también conocido como Lupus Eritematoso Cutáneo, es una enfermedad relativamente benigna en la que no hay manifestaciones sistémicas (Muller & col., 2013). El LED localizado constituye una de las enfermedades autoinmunes cutáneas más frecuentes en el canino y se presenta sin manifestaciones sistémicas. Puede afectar a perros entre los 2,5 y 11 años de edad, lo que indica que no hay una predisposición etaria. Afecta con mayor frecuencia a razas dolicocéfalas: collie de pelo largo, pastor de shetland, husky siberiano, pastor australiano, pastor alemán y sus cruzas, lo que sugiere predisposición genética. La mayoría de los casos son exacerbados y posiblemente inducidos por la luz UV, por lo que frecuentemente se agravan durante los meses de verano y en climas soleados (Balazs Mayanz & Nolasco Espinosa, 2017).

6.1.3 Lupus Eritematoso Sistémico

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad multisistémica en la que los diversos signos pueden comenzar en distintas combinaciones y en distintos momentos. La aparición simultánea de uno o más signos generalmente implica un peor pronóstico. No hay predisposición por la edad y probablemente tampoco por el sexo, como se mencionó anteriormente. Existe una predisposición documentada por la raza del perro pastor alemán. El inicio es generalmente insidioso, aunque pueden desarrollarse signos hematológicos agudos, lo que puede hacer que el médico pase por alto signos más leves y crónicos (Muller & col., 2013).

6.2 Fisio patogenia de las enfermedades autoinmunes

En las enfermedades del Complejo Pénfigo el proceso patológico principal es la acantólisis (pérdida de cohesión entre las células epidérmicas o queratinocitos). La acantólisis se desencadena cuando los anticuerpos se unen a los antígenos de pénfigo sobre los queratinocitos (los antígenos de pénfigo se encuentran sobre las células epiteliales de todos los mamíferos) y son internalizados. La fusión del anticuerpo con los lisosomas intracelulares redunda en la activación y liberación del factor activador del plasminógeno, el cual difunde hacia el espacio intercelular. Este factor convierte el plasminógeno en plasmina, la cual hidroliza las moléculas de adherencia intercelular (desmosomas) generando la pérdida de cohesión entre los queratinocitos (acantólisis) y la formación de ampollas intra epidérmicas (Herrera, 2017).

Con respecto al Lupus Eritematoso Discoide según Muller (2013) y Paterson (2009) la afección se produce debido a la generación de autoanticuerpos contra componentes celulares de la piel, lo que desencadena reacciones de hipersensibilidad de tipo II o III. Estos autoanticuerpos atacan las células saludables de la piel, especialmente las estructuras nucleares y las proteínas ribosómicas, iniciando así una cascada inflamatoria. Las citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 y el TNF-alfa, actúan como amplificadores, reclutando células inflamatorias y aumentando su capacidad destructiva, lo que resulta en daños tisulares y lesiones visibles. La cascada del complemento también juega un papel fundamental en el Lupus Eritematoso Discoide, perforando las membranas celulares y exacerbando el daño tisular. Debido a la cascada inflamatoria en el Lupus Eritematoso Discoide, se acumulan radicales libres que amplifican la inflamación y causan daños adicionales a las células y tejidos (Muller et al., 2013; Paterson, 2009). En el Lupus Eritematoso Sistémico autoanticuerpos de las clases IgG, IgM e IgA que se dirigen contra nucleoproteínas, ADN, ARN (denominados colectivamente anticuerpos antinucleares o ANA), linfocitos, trombocitos, eritrocitos y muchos otros constituyentes intracitoplasmáticos como mitocondrias, lisosomas y proteínas solubles. Los complejos antígeno-anticuerpo circulan y, aunque la mayor parte del material es eliminado por el sistema reticuloendotelial, pequeñas cantidades de los complejos inmunes quedan atrapadas en las membranas basales vasculares y glomerulares. El sistema del complemento se activa y da lugar a la membranólisis y la liberación de aminas vasoactivas que provocan un aumento de la permeabilidad vascular y la quimiotaxis de

los leucocitos. Los leucocitos polimorfonucleares invasores liberan sus enzimas proteolíticas, lo que agrava la destrucción tisular local. Esto produce estrechamiento de los lúmenes capilares, hipoxia, daño tisular y necrosis fibrinoide. La vasculitis y el depósito fibrinoide es el hallazgo más común en sitios inflamatorios que afectan muchos órganos (Moore, 1976).

6.3 Datos de reseña

Según los autores Fogel y Manzuc (2009) en términos generales, la mayoría de las enfermedades autoinmunes no muestran una preferencia clara por sexo ni edad. Sin embargo, hay excepciones, como el Lupus Discoide, que usualmente comienza en la mediana edad (3-6 años) y posee una predisposición en ciertas razas como el Collie, Pastor Alemán, Caniche y Pastor de Shetland, en las cuales el lupus se diagnostica más frecuentemente. El Collie también es propenso a sufrir pénfigo eritematoso y penfigoide ampollar. Otras razas predispuestas al penfigoide incluyen el Pastor de Shetland, Dachshund y Doberman. En cuanto al pénfigo, se diagnostica con mayor frecuencia en el Pastor de Shetland, Pastor Alemán, Bretón, Pointer, Doberman y Husky siberiano. Todas estas enfermedades también se han identificado en cruces de diferentes razas y en perros mestizos o de raza indefinida (Fogel & Manzuc, 2009).

6.4 Signologia clínica

6.4.1 Complejo Pénfigo

Es una enfermedad pustulosa, pero la lesión primaria puede comenzar como una pápula que progresa muy rápidamente a la fase pustulosa, dando lugar a zonas extendidas de erosiones y costras amarillas. Las pústulas grandes que abarcan múltiples unidades foliculares son características, y es común que se desarrolle alopecia post inflamatoria que puede ser extensa acompañante (Muller & col., 2013).

El cuadro lesional comienza afectando a la región facial, sobre todo al puente nasal, la zona periocular y los pabellones auriculares. Conforme avanza el curso de la enfermedad, las lesiones se van extendiendo al tronco y al abdomen, generalizándose. Las almohadillas plantares se ven normalmente afectadas, con la aparición de fisuras y costras, pudiendo incluso afectar a estas exclusivamente. Puede haber despigmentación nasal. Normalmente, va acompañado de síntomas sistémicos como letargia, anorexia, linfadenopatía o hipertermia (Ariño Águila, 2022).

Parámetros de determinación cutánea: vesículas, ampollas, pústulas, erosiones, ulceraciones (Willense, 1998).

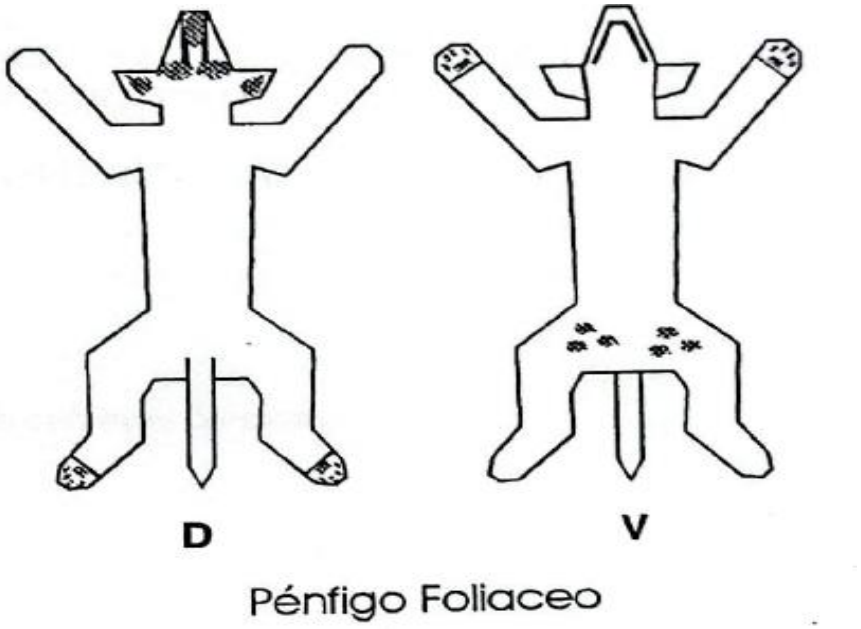

Figura 1: dermograma del Pénfigo Foliáceo ((Hutter & Fogel, 1997).

Imagen 3: pústulas y máculas primarias en el abdomen ventral de un perro con Pénfigo Foliáceo (Paterson, 2009).

Imagen 4: costras en nariz y orejas en un perro con pénfigo foliáceo (Paterson, 2009).

Imagen 5: lesiones plantares en un perro con pénfigo foliáceo (Muller & col., 2013).

En el Pénfigo Vulgar el inicio puede ser repentino o gradual, y las lesiones son inicialmente vesículo-ampollosas, progresando rápidamente a erosiones y ulceraciones. Clásicamente, es una enfermedad de la cavidad oral y las uniones mucocutáneas, la mayoría de los animales tienen lesiones en la cavidad oral en el momento del diagnóstico. En algunos casos, las lesiones pueden comenzar en estas regiones y luego extenderse para afectar otras áreas del tegumento. Puede estar presente el signo de Nikolsky, donde la

falta de cohesión epidérmica permite que la epidermis se despegue con un instrumento romo. Las almohadillas plantares pueden estar afectadas, al igual que los lechos de las garras, con la consiguiente onicomadesis; este puede ser a veces el único signo de presentación (Muller et al., 2013). Son comunes la fiebre, la depresión y la anorexia, especialmente cuando las lesiones se generalizan y hay implicación de la cavidad oral, en cuyo caso la salivación y halitosis notables pueden acompañar a dichas lesiones orales (Payaró Figueras, 2018).

Parámetros de determinación cutánea: similar a los encontrados en el Pénfigo Foliáceo a los que se suman ulceras bucales, Signo de Nikolsky positivo y lesiones rodeadas por collarete epidérmico (Hutter & Fogel, 1997).

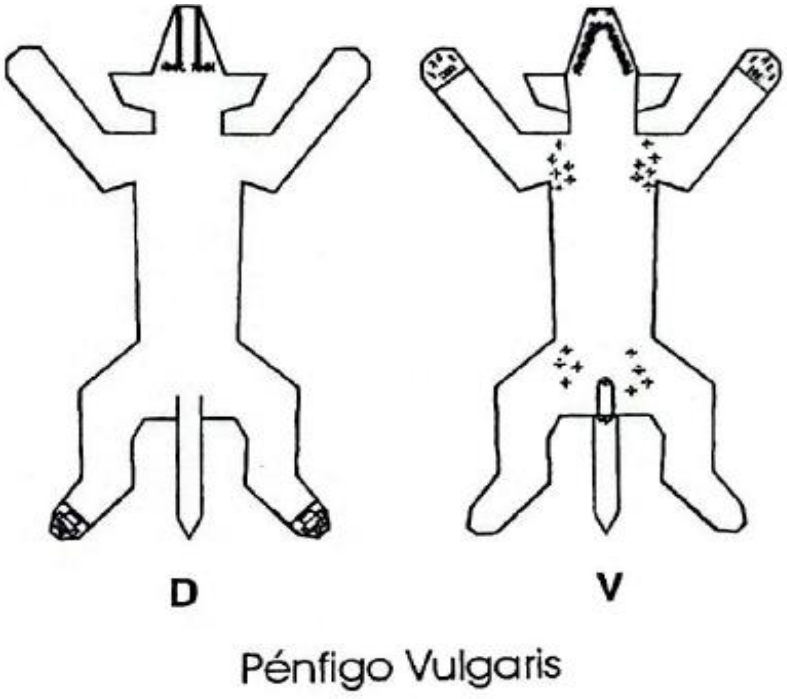

Figura 2: dermograma del Pénfigo Vulgar ((Hutter & Fogel, 1997).

Imagen 6: ulceración en la mucosa palpebral (Paterson, 2009).

Imágenes 7: ulceración de la boca en un perro con pénfigo vulgar (Paterson, 2009).

Imagen 8: desprendimiento de la union mucocutánea anal (Machicote, 2021).

6.4.2 Lupus Eritematoso Discoide

Los signos clínicos comienzan inicialmente como una despigmentación de la nariz, que adquiere un color gris pizarra o azulado. Se produce una pérdida de la arquitectura normal, seguida de eritema y descamación. En los casos crónicos se desarrollan erosiones, ulceraciones y costras. Las lesiones suelen comenzar dorsalmente en la unión entre el plano nasal y la piel con pelo o a lo largo de los aspectos ventrales o mediales de los pliegues alares. Con el tiempo, las lesiones suelen extenderse hasta la nariz y, con poca frecuencia, afectan las partes expuestas al sol de las orejas y la región periocular. Se han descrito casos con distribuciones inusuales, como las extremidades distales, las almohadillas plantares y la región perianal (Muller & col., 2013).

Parámetros de determinación cutánea: vesículas, ampollas y pústulas (Willense, 1998).

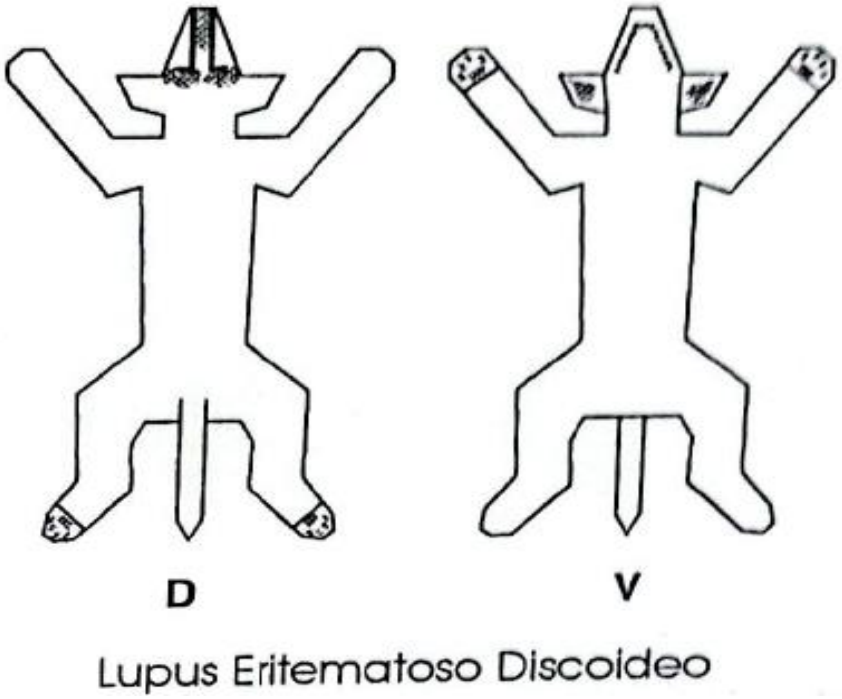

Figura 3: dermograma del Lupus Eritematoso Discoide ((Hutter & Fogel, 1997).

Imagen 12: afección nasal en perros con Lupus Cutáneo (Machicote, 2021).

Imagen 13: afección palpebral grave (Machicote, 2021).

6.4.3 Lupus Eritematoso Sistémico

Se observan lesiones cutáneas en un 40% a 50% de los casos. El aspecto es muy variable y va desde lesiones cicatriciales alopécicas leves y triviales hasta ulceraciones generalizadas. La simetría de las lesiones es a menudo una característica llamativa (Muller & col., 2013).

Al ser una enfermedad sistémica presenta una signologia muy variada dependiendo de los órganos afectados:

-. Enfermedad articular: afecta al 40-90% de los pacientes. Generalmente es simétrica, multiarticular, no deformante y no erosiva. El inicio puede ser súbito o insidioso con cambios radiográficos mínimos.

-. Cambios hematológicos: se puede presentar anemia ya sea por la enfermedad crónica o resultado del proceso inmunomediado en el 30 a 60% de los casos. Trombocitopenia que se puede evidenciar por petequias o sangrados.

-. Leucopenia.

-. Glomerulonefritis: en un 50% de los casos, se destaca por una proteinuria que puede evolucionar a azotemia e insuficiencia renal.

-. Estomatitis ulcerosa: poco frecuente, pero puede afectar mucosa bucal y paladar duro o blando.

-. Serositis: en pocos casos se puede detectar pericarditis o pleuritis, siendo muy difícil de detectar si son leves.

-. Alteraciones neurológicas: convulsiones, cambios de comportamiento o poli neuropatías se observan a raras oportunidades.

-. Otros: fiebre, linfadenopatía leve a moderada y esplenomegalia se han descripto (Franchino, 2019).

Parámetros de determinación cutánea: similares a los encontrados en el Lupus Eritematoso Discoide sumados a hiperqueratosis de las almohadillas plantares Cualquier manifestación cutánea puede ser dada por el Lupus Eritematoso Sistemico (Hutter & Fogel, 1997).

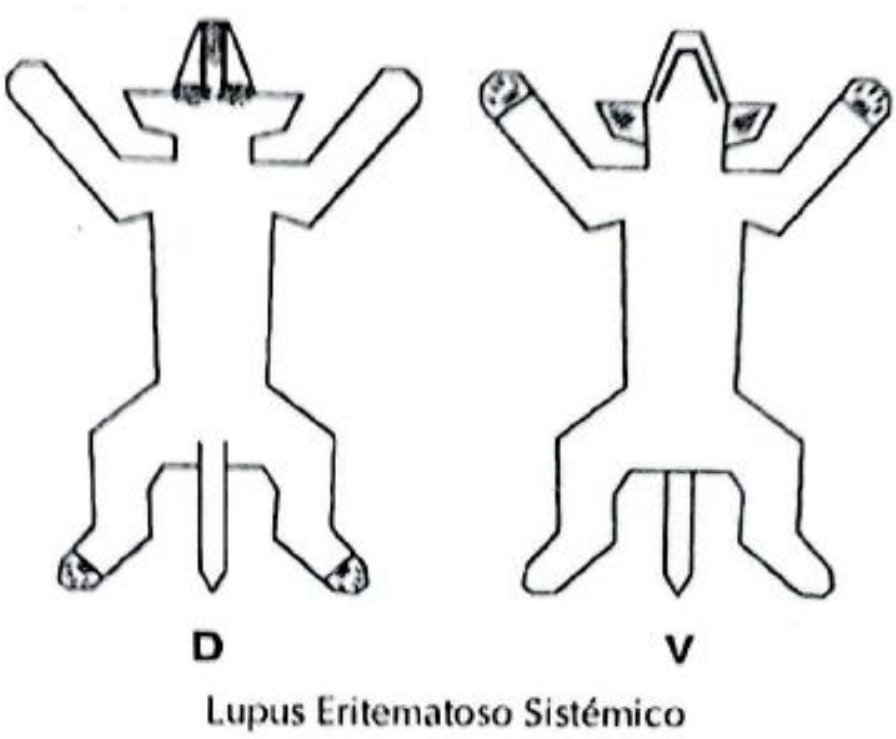

Figura 4: dermograma del Lupus Eritematoso Sistemico (Hutter & Fogel, 1997).

Imagen 14: inflamación del plano nasal en un perro con LES (Paterson, 2009).

Imagen 15: lesiones en las almohadillas de un perro con lupus eritematoso sistémico que pueden aparecer como lesiones similares a la vasculitis (Muller & col., 2013).

6.5 Diagnóstico de las dermatosis autoinmunes

En estas enfermedades el diagnostico se basa en los signos clínicos y métodos complementarios como citología, inmunofluorescencia directa y por histopatología.

6.5.1 Complejo Pénfigo

El diagnóstico del Pénfigo empieza con la demostración de queratinocitos acantolíticos en el frotis de vesículas o pústulas intactas o de erosiones recientes, así como numerosos neutrófilos no eosinófilos degenerados y, en algunas ocasiones, numerosos eosinófilos. La detección de anticuerpos del Pénfigo mediante inmunofluorescencia directa o pruebas inmunohistoquímicas también podría ser de utilidad. Si estas pruebas se realizan, se debería hallar un depósito intercelular de IgG o componentes del complemento en todas las variantes del Pénfigo (Payaró Figueras, 2018).

En el caso del Pénfigo Foliáceo, la mayoría de perros afectados por esta enfermedad poseen autoanticuerpos IgG anti-DSC1 circulantes, por lo que se considera que esta proteína representa el principal autoantígeno. En cuanto al suero de los perros afectados por Pénfigo Vulgar es posible identificar la presencia de autoanticuerpos anti-Dsg3 ± Dsg1 (Payaró Figueras, 2018).

El estudio histopatológico es preciso para obtener el diagnóstico definitivo. Se debe hacer una biopsia de pústulas intactas o del centro de las costras. La muestra se toma mediante sección elipsoidal con bisturí o con un sacabocados o punch de 8mm, preservando la integridad de la pústula y del tejido subyacente de las costras (Ariño Águila, 2022).

Los hallazgos histopatológicos propios del Pénfigo Foliáceo son: pústulas subcorneales con células acantolíticas en el interior de éstas junto con un infiltrado abundante de neutrófilos no degenerados y una cantidad variable de eosinófilos (Ariño Águila, 2022).

En el Pénfigo Vulgar la característica histológica clave es la acantólisis supra basal de los queratinocitos en la epidermis y/o mucosas. La acantólisis conduce a la hendidura del epitelio justo por encima de la capa de células basales y a la formación de vesículas y/o ampollas. Las células basales se separan en sus superficies laterales y apical y presentan una leve hipertrofia celular, redondeo y basofilia leve. Característicamente, una sola fila de células basales individualizadas permanece adherida a la membrana basal debajo de una hendidura, y se denomina fila de "lápidas". La acantólisis supra basal temprana se ve como una delgada línea de espacio intercelular claro debido a la separación celular justo por encima de la capa de células basales, que puede ser discontinua y simular una espongiosis (Tham & col., 2020).

6.5.2 Lupus Eritematoso Discoide y Lupus Eritematoso Sistémico

Al igual que ocurre con las enfermedades del Complejo Pénfigo el diagnostico se basa en los signos clinicos y como metodos complementarios puede hacerse por inmunofluorescencia directa y por histopatología.

La histopatología revela una dermatitis de interfase liquenoide o hidrópica que abraza la unión dermoepidérmica y puede extenderse al folículo piloso y la vaina radicular externa. Puede producirse apoptosis de células basales o supra basales, así como alteración vacuolar subepidérmica, con engrosamiento focal de la membrana basal e incontinencia pigmentaria. También se encuentran vesículas subepidérmicas, vasculitis leucocito clástica y, ocasionalmente, paniculitis lúpica (Muller & col., 2013).

La inmunofluorescencia directa o la inmunohistoquímica en la mayoría de los casos revelan depósitos lineales de inmunoglobulina y complemento en la unión dermoepidérmica (Muller & col., 2013).

Es importante destacar que por la variabilidad de signos clinicos que presenta el Lupus Eritematoso Sistémico muchas veces su diagnóstico es dificil. Muchas veces el diagnóstico definitivo se logra al descartar otras etiologías para las diversas manifestaciones clínicas que se pueden presentar.

A lo largo de los años se han propuesto diversos esquemas de diagnóstico tanto para el hombre como para el perro. Los criterios adoptados por la Asociación Americana de Reumatismo en 1982 y modificados en 1996 han sido adaptados, con pequeños ajustes para que se ajusten mejor a la situación en los perros, por Chabanne. El cumplimiento de al menos cuatro criterios durante cualquier período de observación justifica un diagnóstico de LES definitivo. Se realiza un diagnóstico de LES probable cuando se presentan tres criterios o en casos de poliartritis acompañada de un ANA positivo. Pero en muchos casos, el clínico tendrá que tratar los signos a medida que se desarrollan en ausencia de un diagnóstico definitivo (Muller & col., 2013).

Criterio	Definición
Eritema	Enrojecimiento en áreas de piel que son delgadas o están mal protegidas por el pelaje (particularmente la cara).
Erupción discoide	Despigmentación, eritema, erosiones, ulceraciones, costras y descamación queratósica que afectan selectivamente la cara (por ejemplo, pliegue nasal, frente, labios y región periocular).
Fotosensibilidad	Erupción resultante de una reacción inusual a la luz solar.
Ulceras orales	Úlcera oral o nasofaríngea, generalmente indolora.
Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada principalmente por dolor durante el movimiento (flexión-extensión y presión forzada); la hinchazón de estas articulaciones no es muy marcados.
Serositis	Presencia de un derrame inflamatorio no séptico en la cavidad (pleuritis o pericarditis).
Transtornos renales	Proteinuria persistente (>0,5 g/L o > 3+ si no se realiza cuantificación) o cilindros celulares (eritrocitos, hemoglobina o mixtos).
Transtornos neurológicos	Convulsiones o psicosis en ausencia de fármacos causantes o trastornos metabólicos conocidos (por ejemplo, uremia, cetosis o desequilibrios electrolíticos).
Transtornos hematológicos	Anemia hemolítica (con reticulocitos) o leucopenia (<3000/mm³ en total en dos o más ocasiones) o linfopenia (<1000/mm³ en total en dos o más ocasiones) o trombocitopenia (<100.000/mm³ en ausencia de fármacos agresores).
Transtornos inmunológicos	Antihistona (anticuerpo contra la histona en un título anormal) o anti-Sm (anticuerpo contra el antígeno nuclear Sm) o anti-tipo 1 (anticuerpo contra el antígeno de 43 kD) u estudios de células T (disminución notable en la población CD8+ [<200/mm³] o una relación CD4+:CD8+ > 4,0).
Anticuerpos anti nucleares (ANAS)	Título anormal de ANA demostrado mediante inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en ausencia de fármacos que se sabe están asociados con títulos elevados.

Tabla 2: criterios para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico canino (adaptado Muller & col., 2013).

6.6 Diagnósticos Diferenciales

Para las enfermedades del Complejo Pénfigo los diagnósticos diferenciales incluyen otros tipos de Pénfigo, Lupus Eritematoso Sistémico, Penfigoide Bulloso, Necrólisis Epidérmica Toxica, Candidiasis, Estomatitis Ulcerativas y Seborreas (Hutter & Fogel, 1997).

En el caso del Lupus Eritematoso Sistémico los diagnósticos diferenciales son: Pénfigo Vulgar, Lupus Eritematoso Discoide, Penfigoide Bulloso, Demodécica, Dermatofitosis, Sindrome hepato-cutaneo, Seborreas, Foliculitis Bacterianas, Alergias Alimentarias y Sarna Sarcótica. Mientras que para el Lupus Eritematoso Discoide son el Pénfigo Eritematoso, el Pénfigo Foliáceo, Lupus Eritematoso Sistémico, Hiperqueratosis Nasal, Dermatofitosis y Vitíligo (Hutter & Fogel, 1997).

6.7 Tratamiento

El manejo terapéutico de este tipo de enfermedades son un reto y suelen requerir medicamentos inmunosupresores para conseguir una remisión clínica a largo plazo. El objetivo principal del tratamiento es controlar la enfermedad y sus síntomas con el mínimo de efectos adversos posibles, y por esta razón lo que más se usa son terapias en combinación (Ariño Águila, 2022).

6.7.1 Complejo Pénfigo

Los farmacos más utilizados en este tipo de terapias son los glucocorticoides como la prednisona/prednisolona, metilprednisolona y dexametasona.

Los mecanismos de acción de los glucocorticoides son complejos. A través de mecanismos genómicos y no genómicos ejercen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores al disminuir la síntesis de citocinas inflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión, prostaglandinas y leucotrienos (ambos mediados por el aumento de la expresión de lipocortina-1); mejorando la eliminación de antígenos extraños; disminuyendo la capacidad de las células dendríticas para presentar antígenos y activar las células T; suprimiendo la respuesta inmune celular a través de la inhibición de la síntesis de IL-12 y la supresión de una respuesta Th-1, pero promoviendo una respuesta Th-2 (Koch & col., 2012).

Las dosis elevadas de glucocorticoides inducen la remisión en la mayoría de los pacientes. Posteriormente, la dosis se debe reducir gradualmente durante los siguientes días si se observa una remisión de la enfermedad. No obstante, los efectos adversos graves de estos

agentes los tornan inaceptables en muchos de los casos, siendo los más comunes en caninos (asociadas con terapia a largo plazo): enfermedad de Cushing iatrogénica, piel bacteriana secundaria, infecciones de vejiga y los menos frecuentes: diarrea, vómitos, ulceración gastrointestinal, pancreatitis, diabetes mellitus, cambios de conducta (es decir, agresión), demodicosis, dermatofitosis, hipoadrenocorticismo (Koch & col., 2012; Ariño Águila, 2022).

Tambien se utilizan inmunosupresores no esteroideos como Azatioprina, Oclacitinib, Ciclosporina, Clorambucilo, Ciclofosfamida, Micofenolato mofetil entre otros. Se usan como adyuvantes en combinación con los corticosteroides sistémicos, sobre todo en casos en los que la enfermedad sea permanente, en casos en los que los corticosteroides suponen un riesgo por su uso prolongado o por el uso de altas dosis. Tienen un efecto ahorrador de esteroides que permite reducir los efectos secundarios de los corticosteroides y pueden llevar a una remisión sin esteroides (Ariño Águila, 2022).

Droga	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
Prednisolona	1-3mg/kg po sid/bid 0,8-2,4mg/kg	0,5-2 mg/kg po cada 48 horas 0,4-0,8 mg/kg po cada 48 horas 0,1-0,2 mg/kg po cada 48 horas 0,05-0,1 mg/kg po cada 48-72 horas Glucocorticoides orales en días alternos
Metilprednisolona	0,1-0,3 mg/kg po	
Triamcinolona	0,1-0,2 mg/kg	
Dexametasona	0,1-0,2 mg/kg	
Succinato sódico de metilprednisolona (terapia de pulso), Dexametasona	1mg/kg durante 3 a 4 horas una vez al día durante 2 a 3 dias consecutivos. 1mg/kg iv una o dos veces al día en dos ocasiones con 24 horas de diferencia	Glucocorticoides orales en días alternos
Tetraciclina/Niacinamida	Perros>10kg 500mg de cada fármaco po qid Perros<10 kg 250mg de cada fármaco po qid	
Doxiciclina/niacinamida	Niacinamida dosis igual a la indicada anteriormente. Doxiciclina 5-10mg/kg dos veces al día	Niacinamida como antes; reducción gradual de doxiciclina a la tasa de dosis efectiva más baja
Ciclosporina	5,0-12,5mg/kg po sid/bid hasta la remisión clinica	Disminuir a la tasa de dosis más baja posible; apunte a 2,5-5,0 mg/kg po sid o cada 48 horas
Vitamina e	400 UI por via oral	
Azatioprina	1,5-2,5 mg/kg po sid o cada 48 horas	1,5 a 2,5 mg/kg por vía oral cada 48 a 72 horas
Clorambucilo	0.1-0,2 mg/kg por via oral una vez al día	0,1-0,2 mg/kg po cada 48 horas

Micofenolato mofetilo	22-39 mg/kg divididos tres veces al día durante la remisión clinica	Disminuir a la tasa de dosis efectiva más baja
Tiomalato de oro y sodio	1mg/kg im semana hasta la remisión clinica	Reducir a la administración mensual

Tabla 1: farmacos más utilizados y sus dosis en caninos (adaptado Paterson, 2009).

6.7.2 Lupus Eritematoso Discoide y Lupus Eritematoso Sistémico

En cuanto al tratamiento del Lupus, éste depende de la severidad de las lesiones y de la evolución del paciente. En este sentido, la protección contra la luz ultravioleta tiene un rol importante en la terapia y prevención de la enfermedad (Franchino, 2019).

El amplio espectro clínico de esta enfermedad hace que no haya dos casos iguales, por lo que el tratamiento debe individualizarse en cada caso. Los glucocorticoides orales son la base del abordaje y se administran inicialmente en dosis altas, como 2 a 4 mg/kg de prednisolona o dosis equivalentes de otros glucocorticoides. En los casos agudos, se administran fármacos citotóxicos concomitantes, como azatioprina o clorambucilo, y se reduce la dosis de glucocorticoides en un 50%. Si hay anemia inmunomediada, se puede optar por ciclofosfamida intravenosa y continuar con una dosis oral. Cuando hay trombocitopenia inmunomediada, algunos médicos recomiendan el uso de vincristina. La enfermedad tiene un curso impredecible y puede aumentar o disminuir (Muller & col., 2013).

La terapia tópica puede ser util en casos de lesiones focalizadas o en donde la sintomatologia sea leve. Tambien es importante recalcar el uso de antibióticos si se hace presente una infeccion secundaria de las lesiones.

7. Otras alternativas de tratamiento: Oclacitinib

Anteriormente se hizo énfasis en el uso de glucocorticoides en combinación con otros farmacos como inmunosupresores pares el tratamiento tanto de las patologías del complejo pénfigo como de ambos tipos de lupus. Sin embargo, en los últimos años se comenzó a utilizar otro fármaco llamado Oclacitinib.

7.1 Introducción

El Oclacitinib es un inhibidor de la enzima cinasa Janus para el control y tratamiento del prurito asociado con la dermatitis alérgica y la dermatitis atópica en perros. Las cinasas Janus desempeñan un papel central en la señalización de las citocinas y están involucradas

en la transducción de señales de muchas citocinas proinflamatorias, pro alérgicas y prurito génicas. Están involucradas en la señalización de la interleucina (IL)-31, una citocina identificada recientemente que induce prurito en perros. Se ha demostrado que Oclacitinib inhibe la función de la citocina IL-31 y también reduce significativamente el prurito inducido por IL-31 en perros. La actividad de Oclacitinib no se limita a los efectos antipruriginosos, ya que también puede poseer propiedades antiinflamatorias pronunciadas, determinadas por su capacidad para inhibir la función de las citocinas proinflamatorias y proalérgicas, como IL-2, IL-4, IL-6 e IL-13 (Cosgrove & col., 2013).

7.2 Mecanismo de acción

Las enzimas cinasas Janus (JAK), de las cuales hay cuatro miembros de la familia (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2), desempeñan un papel importante en la actividad de numerosas citocinas. Estas enzimas residen en el citoplasma de las células y se asocian selectivamente con la porción proximal de la membrana de una variedad de receptores de citocinas de tipo I y tipo II. Tras la estimulación de los complejos receptores por citocinas, se producen cambios conformacionales en la porción citoplasmática del receptor de citocinas, lo que provoca la activación de las JAK asociadas al receptor. Las enzimas JAK activadas fosforilan luego los dominios intracelulares del receptor de citocinas, creando sitios de acoplamiento para las proteínas de señalización, en particular, los miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Una vez en el receptor, las STAT son fosforiladas por las JAK en un residuo de tirosina conservado. Luego, las STAT se liberan del receptor y se dimerizan entre sí. Estos dímeros se trasladan al núcleo, donde se unen a secuencias de ADN específicas e inducen la transcripción de genes específicos. Por lo tanto, las enzimas JAK desempeñan un papel clave al permitir que las proteínas extracelulares, como las citocinas, transmitan señales al núcleo de las células diana para iniciar respuestas biológicas dentro de la célula (Schindler & Plumlee, 2008; Harrison, 2012).

Se sabe que numerosas citocinas activan la familia de enzimas JAK cuando se unen a sus receptores. Las citocinas implicadas en la enfermedad alérgica de la piel que utilizan la vía JAK-STAT incluyen citocinas proinflamatorias como IL-2 e IL-6, así como citocinas implicadas en respuestas alérgicas (p. ej., IL-4, IL-13). Más recientemente, se ha demostrado que las citocinas prurito génicas como IL-31 implican la activación de JAK-STAT cuando se unen a sus receptores. Por lo tanto, se cree que los inhibidores de JAK

tienen utilidad en enfermedades como la enfermedad alérgica de la piel que implican una actividad desregulada de las citocinas (Gonzales & col., 2014).

7.3 Farmacocinética

La farmacocinética del maleato de Oclacitinib mostró una rápida absorción en perros y una alta biodisponibilidad oral absoluta que varía del 79% al 89%, que no se ve afectada por la administración de alimentos.2 El tiempo hasta la concentración máxima (tmax) es inferior a 1 hora y la vida media varía de 4,0 a 5,9 horas. Estas son propiedades que respaldan un régimen de dosificación de dos o una vez al día en perros (Marsella & col., 2023).

La dosificación una vez al día genera concentraciones plasmáticas superiores a la cantidad necesaria para inhibir las citocinas dependientes de JAK1 en un 50 % (IC50), lo que inhibe eficazmente las citocinas proinflamatorias dependientes de JAK1 (p. ej., IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31) mientras que no inhibe las citocinas no dependientes de JAK1, como GM-CSF y EPO. Esta selectividad proporciona un margen de seguridad entre la inhibición de las citocinas proinflamatorias involucradas en el proceso de la enfermedad frente a las involucradas en funciones normales como la hematopoyesis (Marsella & col., 2023).

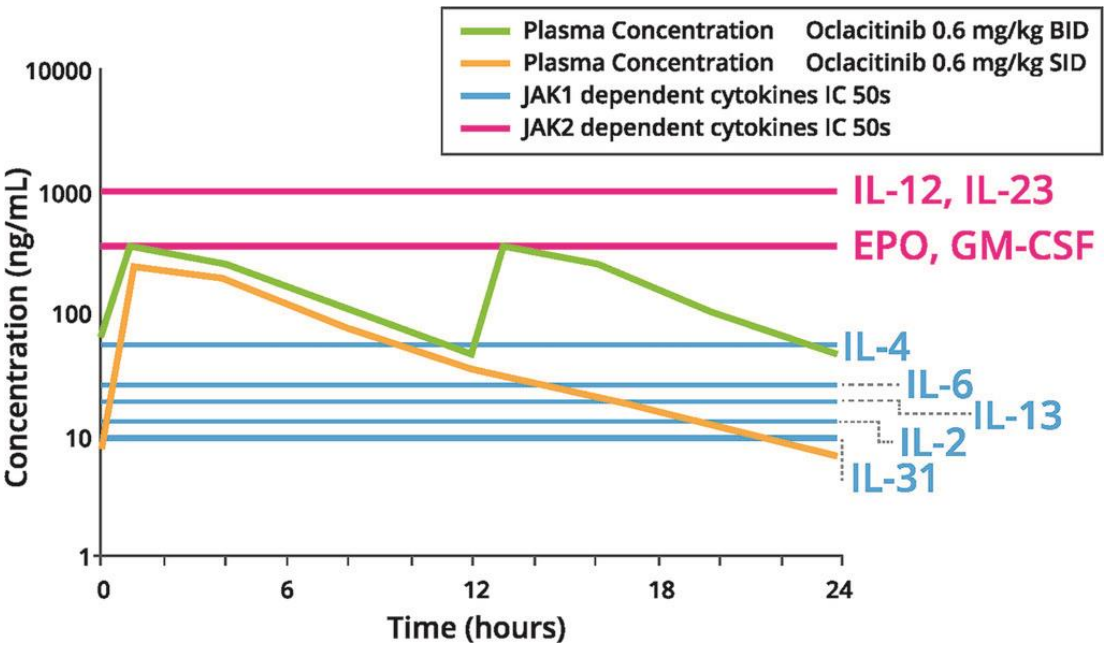

Figura 3: relación entre la exposición al fármaco y la inhibición de la función de las citocinas. La línea azul muestra la concentración de Oclacitinib necesaria para inhibir las citocinas dependientes de la enzima Janus quinasa 1 (JAK1) enumeradas. La potencia de

Oclacitinib sobre las citocinas se puede ilustrar generando curvas de dosis-respuesta que muestran los efectos inhibidores del aumento de las concentraciones de Oclacitinib sobre la función de las citocinas. La mitad de la concentración inhibitoria máxima (CI50) se puede determinar a partir de estas curvas, lo que indica la concentración de Oclacitinib que inhibe la función de esa citocina en un 50 % (Marsella & col., 2023).

7.4 Uso del Oclacitinib en el tratamiento de enfermedades autoinmunes

En un estudio realizado por Harvey & col., (2022), se investigaron los efectos del Oclacitinib en caninos con Lupus Eritematoso Cutáneo. Los resultados mostraron que el tratamiento fue efectivo mostrando la remisión parcial o total de las lesiones cutáneas presentes.

En el estudio se utilizaron siete pacientes caninos con Lupus Eritematoso Cutáneo confirmado con signologia clinica y estudios histopatológicos. A los pacientes se les administro Se administró Oclacitinib en dosis de 0,45 mg/kg dos veces al día a 1,8 mg/kg una vez al día. El efecto del tratamiento fue valorado de manera subjetiva, basándose en un examen físico y en la opinión del veterinario sobre la disminución de los síntomas clínicos observados (Harvey & col., (2022).

Perro	Raza	Edad (años)	Sexo	Lesiones de la piel	Diagnostico	Tratamientos poco efectivos antes del Oclacitinib	Duracion de la enfermedad antes del Oclacitinib (meses)	Dosis de induccion del Oclacitinib	Resultados
1	Vizsla hungaro	8	MC	Alopecia en parches generalizada con eritema, escamas, costras y cicatrices	ECLE	Ciclosporina	18	1.8mg/kg una vez al dia	CR
2	Galgo	9	FS	Eritema vulgar y perivulvar, erosiones, costras y despigmentacion	MCLE	Acido fusidico + gel de betametasona	12	1.1 mg/kg una vez al dia	CR
3	Poodle miniatura	9	FS	Eritema vulgar y perivulvar, erosiones y costras	MCLE	Ninguno	7	1.2 mg/kg una vez al dia	CR
4	Akita inu	5	FS	Eritema, erosiones, despigmentacion, hiperqueratosis, costras y fisuras en el plano nasal	FDLE	Ninguno	>36	1.2 mg/kg dos veces	CR
5	Mestizo	6	MC	Erosiones nasales, ulceras y edema del plano nasal	FDLE	Doxiciclina+Niacinamida y Prednisolona	>36	0.9 mg/kg una vez al dia	Buena
6	Galgo	10	FS	Eritema en rostral de la nariz adyacente al plano nasal. despigmentacion y cicatrices	FDLE	Doxiciclina + Niacinamida	5	0.45 mg/kg dos veces al dia	CR
7	Mestizo	14	FS	Alopecia, despigmentacion, erosiones and costras en rostral de la boca y adyacente al plano nasal	FDLE	Acido Fusidica + Gel de Betametasona	>24	1.3mg/kg una vez al dia	CR

Tabla 3: resúmenes de casos, detalles de la sintomatología, lesiones cutáneas, diagnóstico, tratamiento y evolución de siete perros con variantes del Lupus Eritematoso Cutáneo crónico (LECC) (Harvey & col., 2022).

Los resultados de los estudios demostraron una mejoría notable en las lesiones de los pacientes. En los siete perros, la primera mejoría de las lesiones cutáneas se observó entre

2 y 3 semanas después de comenzar a administrar Oclacitinib. En el perro 5, que presentaba lesiones cutáneas inusualmente graves y con cicatrices profundas, el beneficio clínico se observó en las 4 semanas siguientes a la administración de JAKinib (Harvey & col., 2022).

Imagen 16: perros con lupus eritematoso discoide facial tratados con éxito con Oclacitinib (Harvey et al., 2022).

Imagen 17: eritema, edema y erosiones en el pliegue perivulvar de un galgo con lupus eritematoso mucocutáneo. La remisión completa de todas las lesiones cutáneas con

hiperpigmentación residual se logró tras 10 semanas de monoterapia con Oclacitinib (Harvey et al., 2022).

Imagen 18: manchas de alopecia generalizadas y bien delimitadas con eritema, descamación y cicatrización en un Vizsla húngaro con lupus eritematoso cutáneo

exfoliativo. Después de 18 semanas de monoterapia con oclacitinib, se observó una buena respuesta (Harvey et al., 2022).

Según el autor durante el periodo de administración de Oclacitinib, que varió entre 5 meses y 1 año no se observaron efectos adversos clínicos. Además, los hemogramas completos no mostraron anomalías y todos los valores permanecieron dentro de los rangos de referencia establecidos por el laboratorio.

8. Caso clínico

El día 26 de agosto de 2024 ingreso a las 10:22 am ingreso una paciente canina al Hospital Escuela de Veterinaria (HEMEVE) de la universidad de Rio Negro ubicado en la localidad de Choele Choel, Rio Negro. La paciente de nombre ‘’Alma Mora’’, hembra canino de 5 años de edad y de raza Border Collie llego a consulta por lesiones ulcerativas y sangrantes en la trufa de la nariz.

Sus propietarios comentaron que tiene este tipo de lesiones desde hace 2 años y que desde principios del mes de agosto habían comenzado a empeorar. Sus propietarios indicaron que anteriormente la llevaron a consulta con otra veterinario y se le habia iniciado un tratamiento con glucocorticoides, específicamente Prednisolona 20mg, y como resultado las lesiones habia remitido.

En el examen objetivo general se obtuvo una frecuencia cardiaca de 92 latidos/minuto, linfonodulos normales, temperatura corporal 37,7 ºC, tiempo de llenado capilar de 2 segundos, mucosas hiperémicas y una condicion corporal de 4/5.

Al inspeccionar la nariz se observó que la misma se encontraba notablemente inflamada, con lesiones ulcerativas y presencia de sangre. La lesión cubría casi la totalidad de la nariz y no era pruriginosa.

Imagen 19: lesión inicial. Fuente: propia.

Luego de realizar los exámenes objetivo general y particular se procedió a realizar una impronta nasal (ver Imagen 20). Los resultados de la misma no fueron concluyentes, observándose restos celulares y algunos neutrófilos.

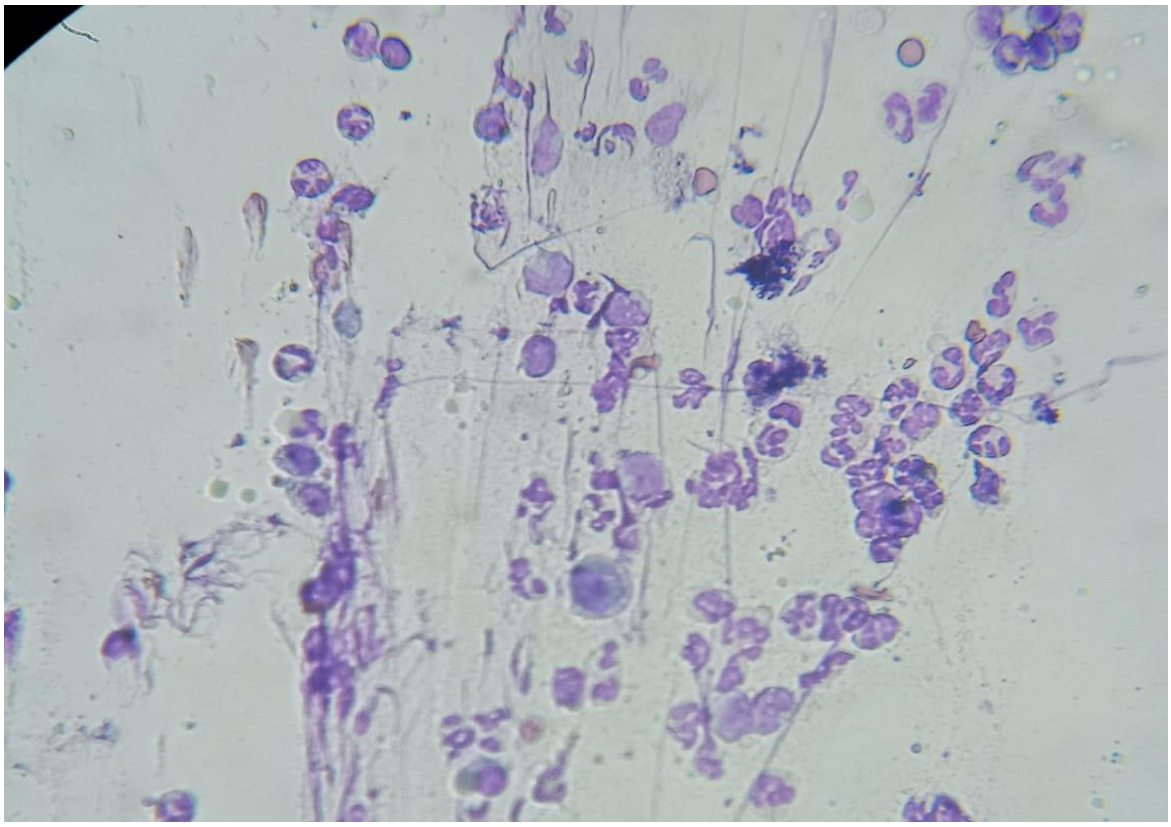

Imagen 20: impronta de la lesión. Fuente: propia.

Se estableció como diagnósticos diferenciales Lupus Eritematoso Discoide, Pénfigo Foliáceo y Pénfigo Eritematoso en base a la naturaleza de las lesiones, la predisposición racial y la respuesta al tratamiento con los glucocorticoides. Pero ante la posibilidad de hacer un estudio histopatológico no se pudo llegar a un diagnóstico definitivo.

Se propuso a los propietarios como alternativa a su tratamiento actual utilizar Oclacitinib (Apoquel ® 16mg). El tratamiento consistió en administrar 1 comprimido cada 12 horas durante 15 dias. Se estableció volver a control luego de 10 dias. Tambien se recomendó aplicar protector solar a la nariz cuando la paciente estuviera al aire libre.

Luego de 13 dias de tratamiento los propietarios enviaron fotografías (ver Imagen 21) que mostraban una remisión de la lesión. Se redujo la dosis a un comprimido por día y se volvió a establecer un control luego de 15 dias.

Imagen 21: se observa la nariz menos inflamada y la lesión dejo de sangrar. Fuente: propia.

El 29 de septiembre volvió a control, observándose que comenzó a reaparecer pigmentación en los bordes de la nariz. Se decidió continuar con la misma dosis hasta completar 5 semanas de tratamiento y evaluar si se continua con el tratamiento.

Imagen 22: luego de un mes de tratamiento se observa que los bordes de la nariz comienzan a pigmentarse de nuevo. Fuente: propia.

El 14 de noviembre los propietarios volvieron a traer a consulta a la paciente por una recidiva en la lesión de la nariz. Sus propietarios comentaron que notaron que lesión comenzó a sangrar de nuevo luego de una exposición al sol prolongada. Desde la última consulta en septiembre habia comenzado de nuevo un tratamiento con glucocorticoides (Prednisolona 20mg) y vitamina D, aunque este último no se administró por falta de disponibilidad. Se decidió continuar una semana más con Oclacitinib dando 1 comprimido cada 12 horas y reducir gradualmente la dosis de glucocorticoides. Se hizo énfasis en la utilizacion de protector solar en la zona de la nariz para evitar recidivas y proteger la piel en los meses estivales.

Imagen 23: apariencia de la lesión durante la última consulta. Fuente: propia.

Fármaco y dosis	Administracion	Duracion del tratamiento
Apoquel ® 16mg	1 comprimido via oral cada 12 horas	15 dias
Apoquel ® 16mg	1 comprimido via oral cada 24 horas	2 semanas
Apoquel ® 16mg	1 comprimido via oral cada 12 horas	1 semana
Prednisolona 20mg		7 semanas

Tabla 4: resumen del tratamiento administrado. Fuente: propia.

9. Conclusión

Es fundamental comprender que, aunque las dermatosis autoinmunes son patologías raras, conocer su patogénesis y semiología es esencial para diferenciarlas de otras dermatosis en la clínica diaria y así arribar a un diagnóstico certero. La terapéutica tradicional con glucocorticoides e inmunosupresores a menudo representa un desafío, ya que los tratamientos suelen ser prolongados y no están exentos de efectos secundarios

que, frecuentemente, afectan la calidad de vida de los pacientes, haciendo compleja la gestión de estas patologías.

Aunque el Oclacitinib fue inicialmente desarrollado para el tratamiento de dermatitis atópicas y alérgicas, los resultados obtenidos tanto en el caso clínico presentado en este trabajo como en la investigación de Harvey (2022) demuestran que el Oclacitinib es una alternativa más que viable. Esto se debe no solo a los buenos resultados observados en los pacientes tratados, sino también a la ausencia de efectos adversos en la paciente del caso clínico y en los pacientes del estudio de Harvey (2022). En este sentido, el Oclacitinib representa una nueva herramienta prometedora para los médicos veterinarios en el tratamiento de dermatosis autoinmunes.

10. Bibliografía

1. Alva, M. a. B., Garrido, G. S., & Casas, F. C. (2009). *Diagnóstico inmunohistoquímico de dermatosis inmunomediadas en perros domésticos*. Redalyc.org. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42311601007
2. Ariño Aguila, L. (2022). *Dermatopatías Autoinmunes Caninas: Complejo Pénfigo* [Universidad de Zaragoza]. https://zaguan.unizar.es/record/119376/files/TAZ-TFG-2022-3469.pdf
3. Balazs Mayanz, V., & Nolasco Espinosa, L. R. (2017, October). Actualización en lupus eritematoso cutáneo canino (LECC). *REDVET - Revista Electrónica De Veterinaria*. https://www.redalyc.org/pdf/636/63653470007.pdf
4. Combarros, D. (2022, December 1). *Uso extra etiqueta del oclacitinib: a parte de la dermatitis atópica. . . ¿qué más se puede tratar?* Clinvet. https://revistas-veterinaria.multimedica.es/clindervet/uso-extra-etiqueta-del-oclacitinib-a-parte-de-la-dermatitis-atopica-que-mas-se-puede-tratar/
5. Cosgrove, S. B., Wren, J. A., Cleaver, D. M., Walsh, K. F., Follis, S. I., King, V. I., Tena, J. S., & Stegemann, M. R. (2013). A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of theJanus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, *24*(6), 587. https://doi.org/10.1111/vde.12088
6. Fariñas, F., & Vich, C. (2021). *Inmunodermatología clínica en pequeños animales*. Grupo Asís Biomedia S.L.
7. Fogel, F. A., & Manzuc, P. (2009). *Dermatología canina para la clínica diaria*. Inter-Medica.

8. Franchino, M. D. L. A. (2019). *Presentación de un caso de lupus en un canino - Producción Académica UCC* [Universidad Católica de Cordoba]. https://pa.bibdigital.ucc.edu.ar/2440/
9. Gonzales, A. J., Bowman, J. W., Fici, G. J., Zhang, M., Mann, D. W., & Mitton-Fry, M. (2014). Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *37*(4), 317–324. https://doi.org/10.1111/jvp.12101
10. Harrison, D. A. (2012). The JAK/STAT Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *4*(3), a011205. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011205
11. Harvey, R. G., Olivrī, A., Lima, T., & Olivry, T. (2022). Effective treatment of canine chronic cutaneous lupus erythematosus variants with oclacitinib: Seven cases. *Veterinary Dermatology*, *34*(1), 53–58. https://doi.org/10.1111/vde.13128
12. Herrera, M. D. R. (2016). *Pénfigo foliáceo: caso clínico en un ovejero alemán* [Universidad Católica de Córdoba]. https://pa.bibdigital.ucc.edu.ar/1430/1/TM_Herrera.pdf
13. Hutter, E., & Fogel, F. (1997). *Caminos sistematizados para el camino diagnóstico de las enfermedades de la piel en caninos*.
14. Koch, S. N., Torres, S. M., & Plumb, D. C. (2012). *Canine and Feline Dermatology Drug Handbook*. https://doi.org/10.1002/9781118704745
15. Lloyd, D. H., & Patel, A. (2012). Structure and function of the skin. In *British Small Animal Veterinary Association eBooks* (pp. 1–11). https://doi.org/10.22233/9781905319886.1

16. Machicote, G. (2021). *Atlas de dermatología canina y felina. 2. a edición*. Grupo Asís Biomedia S.L.
17. *Manifestaciones dermatológicas de procesos sistémicos en perros - Repositorio Institucional de Documentos*. (2020). https://zaguan.unizar.es/record/96431
18. Marsella, R., Doerr, K., Gonzales, A., Rosenkrantz, W., Schissler, J., & White, A. (2023). Oclacitinib 10 years later: lessons learned and directions for the future. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *261*(S1), S36–S47. https://doi.org/10.2460/javma.22.12.0570
19. Moore, D. (1976). *Canine systemic lupus erythematosus: The disease, clinical manifestations and treatment | Journal of the South African Veterinary Association*. Journal of the South African Veterinary Association. https://journals.co.za/doi/abs/10.10520/AJA00382809_3996
20. Muller, G. H., Kirk, R. W., Miller, W. H., Griffin, C. E., & Campbell, K. L. (2013). *Muller and Kirk's small animal dermatology* (7th ed.). http://ci.nii.ac.jp/ncid/BB12568355
21. Paterson, S. (2009). *Manual of Skin Diseases of the Dog and Cat*. John Wiley & Sons.
22. Payaró Figueras, N. (2018). *Dermatosis autoinmunes en el perro: diagnóstico diferencial y tratamiento*. Universidad de Zaragoza.
23. Schindler, C., & Plumlee, C. (2008). Inteferons pen the JAK–STAT pathway. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, *19*(4), 311–318. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.08.010
24. Sieben, C., Massone, A. R., & Machuca, M. A. (2019). Dermatosis autoinmunes en caninos. Estudio retrospectivo. *Revista Veterinaria*, *30*(1), 70. https://doi.org/10.30972/vet.3013916

25. Tham, H. L., Linder, K. E., & Olivry, T. (2020). Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research*, *16*(1). https://doi.org/10.1186/s12917-020-02677-w
26. Willense, T. (1998). *Dermatología clínica en perros y gatos*. Editorial Intermedica.