



Eficacia del tratamiento con Oclacitinib en perros con fistula perianal. Reporte de casos clínicos

Efficacy of treatment with Oclacitinib in dogs with perianal fistula. Report of clinical cases

Eficácia do tratamento com Oclacitinib em cães com fístula perianal. Relato de casos clínicos

Miguel Cristofer Núñez-Gines^I
cris_miguel7@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0009-3946-4279>

Andrés Renato Ordoñez-Palacios^I
mvz.renato@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1916-6778>

Dioselina Esmeralda-Pimbosa-Ortiz^I
epimbosa@utmchala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-6146-1845>

Angela Mariela Galeas-Ramírez^I
rmariela042@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-5376-3204>

Correspondencia: cris_miguel7@hotmail.com

Ciencias Agropecuarias
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de enero de 2024 * **Aceptado:** 12 de abril de 2024 * **Publicado:** 02 de mayo de 2023

I. Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Machala, Ecuador.

Resumen

Las fistulas perianales caninas (FPC) se presentan en algunos perros generalmente de razas grandes de edades medianas y avanzadas que en la actualidad se la considera como una patología crónica, progresiva y debilitante. La cual causa lesión ulcerativa, maloliente y dolorosa que se debe a una destrucción local de tejido y una infección secundaria, es una patología multifactoriales, así como la enfermedad de Crohn fistulizante en humanos. La fistula perianal también conocida como forunculosis es muy incómoda y dolorosas para los animales que la padecen y en la actualidad existen pocos tratamientos no invasivos que las curen totalmente por lo que el objetivo de esta investigación fue usar el oclacitinib que actúa como un inhibidor selectivo de las enzimas Janus quinasa (JAK) para comprobar su efectividad como tratamiento útil para pacientes que padezcan de fistulas perianales, al usarla el oclacitinib que es una de las últimas terapias inmunomoduladoras se pudo obtener resultados positivos a diferentes dosis administradas en cuatro pacientes diferentes. El primer paciente fue medicado con una dosis de 1,125mg/kg de oclacitinib cada 12h durante dos semanas y a la tercera semana se redujo la frecuencia de toma de dos a una sola vez al día durante las últimas tres semanas de tratamiento y la evolución del caso fue favorable, siendo notable sus cambios desde el día ocho en adelante hasta el día 49 que quedó prácticamente sano el paciente. En el segundo, tercer y cuarto caso fueron medicados con una dosis menor que fue de 0,75mg/kg cada 12h por dos semanas y después a la tercera semana se redujo la frecuencia de toma a una vez al día durante las últimas cuatro o cinco semanas de tratamiento, el resultado fue positivo viendo sus cambios poco a poco desde el día 8 hasta su total recuperación.

Palabras Clave: Fistulas perianales caninas; Oclacitinib; terapias inmunomoduladoras; Janus quinasa.

Abstract

Canine perianal fistulas (CPF) occur in some dogs, generally large breeds of medium and advanced age, which is currently considered as a chronic, progressive and debilitating pathology. It causes ulcerative, malodorous and painful lesions due to local tissue destruction and secondary infection. It is a multifactorial pathology, as well as fistulizing Crohn's disease in humans. Perianal fistula also known as furunculosis is very uncomfortable and painful for the animals that suffer from it and currently there are few non-invasive treatments that cure them completely, so

the objective of this research was to use oclacitinib which acts as a selective inhibitor of Janus kinase (JAK) enzymes to test its effectiveness as a useful treatment for patients suffering from perianal fistulas, by using oclacitinib, which is one of the latest immunomodulatory therapies, positive results were obtained at different doses administered in four different patients. The first patient was medicated with a dose of 1.125mg/kg of oclacitinib every 12h for two weeks and at the third week the frequency of taking it was reduced from two to only once a day during the last three weeks of treatment and the evolution of the case was favorable, with noticeable changes from day eight onwards until day 49, when the patient was practically healthy. In the second, third and fourth cases they were medicated with a lower dose of 0.75mg/kg every 12h for two weeks and then at the third week the frequency of intake was reduced to once a day during the last four to five weeks of treatment, the result was positive seeing their changes little by little from day 8 until their total recovery.

Keywords: Canine perianal fistulas; Oclacitinib; immunomodulatory therapies; Janus kinase.

Resumo

As fístulas perianais caninas (FPC) ocorrem em alguns cães, geralmente de raças grandes e de idade média e avançada, sendo atualmente considerada uma patologia crônica, progressiva e debilitante. Causa lesões ulcerativas, fétidas e dolorosas devido à destruição tecidual local e infecção secundária. É uma patologia multifatorial, assim como a doença de Crohn fistulizante em humanos. A fístula perianal também conhecida como furunculose é muito incômoda e dolorosa para os animais que a sofrem e atualmente existem poucos tratamentos não invasivos que os curem completamente, portanto o objetivo desta pesquisa foi utilizar o oclacitinibe que atua como um inibidor seletivo de Janus enzimas quinase (JAK) para testar sua eficácia como tratamento útil para pacientes que sofrem de fístulas perianais, usando oclacitinib, que é uma das mais recentes terapias imunomoduladoras, foram obtidos resultados positivos em diferentes doses administradas em quatro pacientes diferentes. O primeiro paciente foi medicado com dose de 1,125mg/kg de oclacitinibe a cada 12h durante duas semanas e na terceira semana a frequência de toma foi reduzida de duas para apenas uma vez ao dia durante as últimas três semanas de tratamento e a evolução do caso foi favorável, com alterações perceptíveis a partir do oitavo dia até o dia 49, quando o paciente estava praticamente saudável. No segundo, terceiro e quarto casos foram medicados com dose menor de 0,75mg/kg a cada 12h durante duas semanas e depois na

terceira semana a frequência de ingestão foi reduzida para uma vez ao dia durante as últimas quatro a cinco semanas de tratamento, o resultado foi positivo vendo suas mudanças aos poucos desde o dia 8 até a recuperação total.

Palavras-chave: Fístulas perianais caninas; Oclacitinibe; terapias imunomoduladoras; Janus quinase.

Introducción

Las fístulas perianales, también conocidas como furunculosis anal, son úlceras o tractos sinusales que aparecen espontáneamente en la piel alrededor del ano, las cuales pueden ser una enfermedad difícil de tratar, debido a la alta tasa de recurrencia con la mayoría de las terapias, lo que lleva a un pronóstico potencialmente reservado [1, 2].

Estas patologías ulcerativas pueden presentarse de diferente diámetro, profundidad y conectividad pueden extenderse 360 grados circunferencialmente del ano [3]. La furunculosis anal es una enfermedad inflamatoria, crónica y progresiva asociada con los tejidos perianal, anal y/o peri rectal [4, 5], es similar a la enfermedad de Crohn fistulizante en el humano [6] y aparece con menos frecuencia en gatos (*Felis catus*) que en perros (*Canis lupus familiaris*) [4].

La formación de fístulas perianales en perros es una patología frustrante que ocurre principalmente en perros pastores alemanes [7]. Los perros pastores alemanes están predispuestos a desarrollar fístulas perianales, pero otros perros de raza pura y mestizos también se ven afectados [2]. Alrededor del 84% de estas patologías se dan en la raza Pastor Alemán con una edad promedio de cuatro a siete años e

independientemente del sexo, de ahí la importancia de investigar más sobre los mecanismos de la enfermedad, así como su influencia genética [4].

Los perros son presentados a la consulta por un dolor intenso en la región perianal acompañado de lamidos y mordisqueas. La zona perianal situada en posición horaria de 16 y 20 h, aparece eritematosa, alopecica, edematosa, erosiva y en ocasiones con descargas purulentas de los tractos fistulosos que drenan alrededor de la región anal [8, 1]. En casos graves puede ulcerarse toda la circunferencia del ano y deberían sondarse los tractos con un instrumento estéril para determinar su extensión. El sondaje y lavado de los sacos anales con suero salino pueden demostrar comunicaciones con fistulas próximas [9].

Normalmente, las fistulas no afectan directamente al canal anorrectal; sin embargo, los signos típicos comprenden automutilación, disquecia y estenosis rectal, produciéndose incontinencia fecal o estreñimiento [10].

Aunque alguna vez se creyó que el desarrollo de fístulas perianales estaba relacionado con la conformación anatómica, la causa específica se desconoce y sigue siendo controvertida, ahora se reconoce que la afección está mediada por un mecanismo multifactorial mediado por el sistema inmunológico, aunque la patogénesis no se ha delineado por completo [2, 5].

La Ciclosporina se ha convertido en el tratamiento de elección recomendado, pero puede estar asociada con numerosos efectos adversos [7]. La evolución a largo plazo y los escasos efectos secundarios observados en los pacientes tratados nos permiten considerar a esta droga como una muy buena opción en el tratamiento de esta patología [11]. La eficacia de la Ciclosporina a diferentes dosis en el tratamiento de 11 perros con fístulas perianales. Los resultados sugieren que este fármaco produce una resolución temporal de las fístulas perianales en esta especie, independientemente de la dosis empleada, del tiempo de enfermedad y de la gravedad de las lesiones o de los signos clínicos, sin embargo, las recidivas parecen ser habituales [12].

El objetivo de este estudio es demostrar la eficacia que tiene el uso del Oclacitinib como tratamiento a diferentes dosis para canes que presentaron fistula perianal como fue descrito en un reporte de caso clínico el tratamiento exitoso de dos casos de FAP con Oclacitinib [7]. Oclacitinib es un nuevo inhibidor de la Janus quinasa, aprobado recientemente en EE. UU. y la UE, para el control/tratamiento del prurito asociado con la dermatitis alérgica y el control/tratamiento de la EA en perros. Fue seleccionado por su rápido inicio de acción, así como por su actividad contra las citocinas dependientes de JAK1 y su actividad mínima contra las citocinas dependientes de JAK2 en ensayos celulares [13]. Se ha observado que Oclacitinib tiene capacidad inmunosupresora, pero a dosis muy superiores a las registradas [5, 9], por inhibición de la proliferación de linfocitos T y de la secreción de citoquinas activadoras como (IL-2, IL-15) y proinflamatorias (IL-18, IFN- γ) [14]. Si no se trata de manera adecuada y oportuna,

pueden progresar a cambios irreversibles en el recto y el ano que hasta en algunos casos, finalmente conducen a la eutanasia [15].

Materiales y métodos

Este estudio se realizó una exploración física a pacientes que padecían de signos clínicos para fistula perianal canina, en la cual se presentaron cuatro pacientes a los que se les administro dosis diferentes para poder comprobar su eficacia ante esta enfermedad.

Cálculo de dosificación

Las dosis suministradas de Oclacitinib correspondieron a T1: 1,125mg/kg cada 12h por dos semanas, después a la tercera semana se redujo la frecuencia de toma a 1,125mg/kg cada 24h por tres semanas y para otro paciente T2: fue medicado con oclacitinib a 0,75mg/kg cada 12h por dos semanas, después a la tercera semana se redujo la frecuencia de toma a 0,75mg/kg cada 24h por cuatro o cinco semanas más dependiendo la gravedad con la que se presentaron.

En todos los tratamientos se le co-ayudó con meloxicam a 0,2 mg/kg el primer día y a 0,1mg/kg el segundo y tercer día y limpiar la zona con clorhexidina al 2% hasta que sane.

En los cuatro casos hubo mejoría a esas diferentes dosis suministradas a cada paciente.

CASO 1 (Anamnesis)

El paciente se lo intervino el 19 de junio del 2023, era un canino raza pitbull macho de 9 años de edad con 25kg presentó esta patología aproximadamente hace 2 meses y fue tratado con cremas dermatológicas, pero solo se le mantenía desinflamado, pero no se la eliminaba completamente, cuando llegó presentaba un lamido excesivo en la zona afectada y tenesmo a lo que los propietarios decían que llevaba así por mucho tiempo cuando se les terminaba la crema pasaban unos días volvía a empezar con los lamidos constantes (FIG. 1).

Tratamiento:

El primer día de tratamiento se le aplicó meloxicam a 0,2mg/kg para ayudar a desinflamar y desinfectar con clorhexidina al 2% tres veces al día toda la zona afectada. La dosis suministrada era de 1,125mg/kg cada 12h durante las dos primeras semanas. Luego a la tercera semana se le redujo la dosis 1,125mg/kg cada 24h hasta final de tratamiento que era la séptima semana, siempre con el estómago lleno. Se lo examinaba cada 7 días para observar cambios, que fueron notorios desde el día 0 al día 49 (FIG. 2).



FIGURA1. Fistula perianal canina caso 1 (Antes)

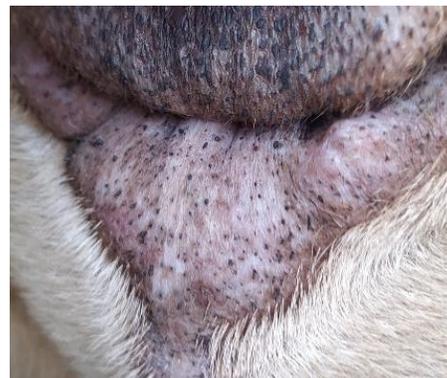


FIGURA2. Fistula perianal canina caso 1 (Después)

CASO 2 (Anamnesis)

El canino se trató el 8 de julio del 2023, el paciente de raza French poodle hembra de 12 años de edad con 7,1 kg presentó esta patología aproximadamente hace 10 días, como tiene bastante pelo no se apreciaba bien la herida la cual era de aproximadamente 1cm, pero lo que los propietarios notaron fue su cambio de comportamiento diario de ella que era su excesivo lamido en la zona perianal y cuando llegó a la consulta se le pudo notar y evidenciar la fistula perianal que tenía (FIG. 3).

Tratamiento:

El primer día se le administró meloxicam a 0,2mg/kg para ayudar a desinflamar y se le limpiaba con clorhexidina al 2% tres veces al día la zona afectada.

La primera dosis fue de 0,75mg/kg cada 12h, durante las dos primeras semanas.

Luego a la tercera semana se le redujo la dosis 0,75mg/kg cada 24h, hasta final de tratamiento que era la sexta semana.

Se le fue revisando cada 7 días para ir viendo sus cambios y fueron notorios desde el día 0 al día 42 (FIG. 4).



FIGURA 3. Fistula perianal canino caso 2 (Antes)



FIGURA 4. Fistula perianal canino caso 2 (Después)

CASO 3 (Anamnesis)

El canino macho de raza French poodle de 8 años de 10,7kg llegó a consulta el 2 de Noviembre del 2023 porque presentaba un olor fétido y lamidos excesivos en la zona perianal, los propietarios notaron que en las noches se lamia mucho la zona del ano y dejaba un olor desagradable en donde se sentaba. Cuando llegó a consulta se le revisó y era una de sus glándulas anales que se encontraba bastante inflamada llegando a reventarse en un par de días y se les propuso a que sigan el tratamiento para evitar una posible cirugía (FIG. 5).

Tratamiento:

El primer día de revisión de le administró meloxicam a 0,2mg/kg para desinflamar y limpieza con clorhexidina al 2% tres veces al día.

Al siguiente día se le empezó a dar la pastilla de oclacitinib a dosis de 0,75mg/kg cada 12h durante 2 semanas y desde la tercera semana se le redujo la frecuencia de la dosis a 0,75mg/kg cada 24h, durante 5 semanas más.

Tuvo un tratamiento de 7 semanas hasta que la fistula que se le hizo llegó a cicatrizar totalmente (FIG. 6).

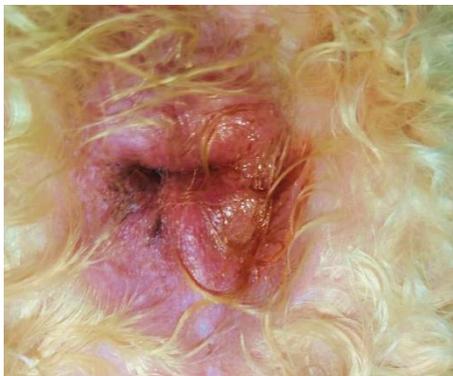


FIGURA 5. Fistula perianal canino caso 3 (Antes)



FIGURA 6. Fistula perianal canino caso 3 (Después)

CASO 4 (Anamnesis)

Esta paciente hembra de 4 años con 15,2kg de raza Bull dog Francés llegó el 8 de Diciembre remitida por una colega, la paciente presentaba decaimiento, tenesmo, lamidos continuos y falta de apetito durante unas semanas y le estaban tratando con otras medicinas para calmar el dolor y la inflamación, pero cada que terminaba el tratamiento que le daban le volvía a aparecer la inflamación y los síntomas de nuevo, por lo que al momento de su revisión clínica se le pudo observar una inflamación en el área perianal con una pequeña fistula de aproximadamente 1,5cm (FIG. 7).

Tratamiento:

El tratamiento para esta paciente se le empezó igual que a los demás con administración de meloxicam a 0,2mg/kg el primer día y limpiezas con clorhexidina al 2% en el área perianal tres veces al día.

La dosis de oclacitinib fue de 0,75mg/kg dos cada 12 horas por las dos primeras semanas y desde la tercera semana hasta la sexta se le redujo la frecuencia de toma a 0,75mg/kg cada 24 horas.

Tuvo un tratamiento de 6 semanas en total ya que la fistula no era muy grande se le pudo controlar a tiempo hasta su completa cicatrización (FIG. 8).



FIGURA 7. Fistula perianal canino caso 4 (Antes)



FIGURA 8. Fistula perianal canino caso 4 (Después)

Resultados y discusiones

Las fistulas perianales son más propensas en canes de tamaños medianos y grandes e inclusive en algunos perros de razas pequeñas y no solamente en perros de gran tamaño como en algunos casos reportados [2]. Antes se creía que esta enfermedad se la trataba únicamente con intervención quirúrgica por lo que algunas medicinas que se usaron para tratar estas fistulas había una reincidencia de estas en poco tiempo luego de dejar de usarlas. El uso del Oclacitinib para tratar esta enfermedad fue novedoso y

útil por lo que esta medicina actúa inhibiendo algunas citoquinas que están involucradas directamente en la autoinmunidad de los canes que se usa para tratamientos dermatológicos como la atopía canina, aunque aún no se conoce los efectos exactos del Oclacitinib de cómo actúan en las fistulas perianales caninas se la está considerando como un buen método de tratamiento para esta enfermedad por sus efectos inmunosupresores que ha ido demostrando [7]. De acuerdo a los resultados que se obtuvo en este estudio de los casos tratados a diferentes dosis administradas durante el mismo tiempo de tratamiento con Oclacitinib se obtuvieron resultados positivos con mejoría en los cuatro pacientes poco a poco notables desde el día ocho en adelante por lo que se podrá tener en consideración este tratamiento para esta enfermedad, así como otras medicinas que han sido probadas como la ciclosporina. De todas maneras, se necesitan más estudios adicionales que puedan confirmar los resultados obtenidos en este estudio con dosis más bajas para poder tener más opciones a poder tratar a los pacientes que lo necesitan y así evitar ponerles en riesgo de un proceso quirúrgico.

Conclusiones e implicaciones

Los resultados obtenidos en este estudio usando el Oclacitinib para casos de fistulas perianales en perros fueron favorables en los cuatro casos medicándolos con diferentes dosis, pero con el mismo protocolo que ayudaran a poder tratar esta enfermedad con esta medicina y evitar un procedimiento quirúrgico.

Agradecimiento

A las autoridades de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Técnica de Machala por su continuo apoyo a la investigación de campo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este estudio.

Referencias

1. Pieper J, McKay L. Perianal Fistulas. [Internet]. Compendium. 2011 [Consultado 17 Septiembre 2023];33(9):21993990. Disponible en: <https://www.vetfolio.com/learn/article/applied-dermatology-perianal-fistulas>
2. Cain CL. Canine perianal fistulas. Vet Clin North Am [Internet]. 2019;49(1):53-65. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.006>
3. Day MJ, Weaver BM. Pathology of surgically resected tissue from 305 cases of anal furunculosis in the dog. J Small Anim Pract [Internet]. 1992;33(12):583-9. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1992.tb01062.x>
4. Asai M, Torrecillas M. Fístula perianal em cães. Rev Educ Contin Em Dermatol Alergol Vet. [Internet]. 2014 [Consultado 17 Septiembre 2023];3(11):366-9. Disponible en: <https://medvep.com.br/fistula-perianal-em-caes-revisao-de-literatura/>
5. Patterson A, Campbell K. Managing anal furunculosis in dogs. Compend Contin Educ Pract Vet. [Internet]. 2005 [Consultado 17 Septiembre 2023];25(5):339-55. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-20444490399&origin=inward&txGid=f8803df5a48f2f3b958f7e0c75bdb8e6>
6. Massey J, Short AD, Catchpole B, House A, Day MJ, Lohi H, Ollier WE, Kennedy LJ. Genetics of canine anal furunculosis in the German shepherd dog. Immunogenetics [Internet]. 2014;66(5):311-24. <https://doi.org/10.1007/s00251-014-0766-5>

7. Harvey R, Horton H. Successful treatment of perianal fistulas in two dogs with oclacitinib. *Vet Dermatol* [Internet]. 2023;34(5):483-486. Doi: <https://doi.org/10.1111/vde.13171>
8. Carlotti D, Lopez Lapeyre C. Las dermatosis anales y perianales del perro. *AVEPA Asoc Vet Esp. Espec En Peq. Anim.* [Internet]. 1993[Consultado 20 Septiembre 2023];13(3):137-64. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6723636>
9. Fossum TW. *Cirugía en pequeños animales*. 3a ed. Madrid: Elsevier; 2009. 1521 p.
10. Ettinger S, Feldman E. *Textbook Veterinary Internal Medicine*. 7a ed. St. Louis Missouri: Elsevier; 2009; 2218 p.
11. Goth GM. Uso de la ciclosporina en el tratamiento de las fístulas perianales caninas a propósito de cuatro casos clínicos. *AVEPA Asoc Vet Esp. Espec. En Peq. Anim.* [Internet]. 2004[Consultado 28 Septiembre 2023];24(3):167-73. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3471199>
12. Garcia Sancho Tellez MG, Sainz Rodriguez A, Rodriguez Franco F. Aplicación de ciclosporina a diferentes dosis en el tratamiento de fístulas perianales en el perro. *AVEPA Asoc Vet Espanola Espec En Pequenos Anim.* [Internet]. 2009[Consultado 28 Septiembre 2023];29(3):147-53. Disponible en: <https://produccioncientifica.ucm.es/documentos/5d399a08299952068445c58e>
13. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JS, Stegemann MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* [Internet]. 2013;24(6):587. Doi: <https://doi.org/10.1111/vde.12088>
14. Banovic F, Tarigo J, Gordon H, Barber JP, Gogal RM. Immunomodulatory in vitro effects of oclacitinib on canine T-cell proliferation and cytokine production. *Vet Dermatol* [Internet]. 2018;30(1):17—e6. Doi: <https://doi.org/10.1111/vde.12698>

15. Pieper JB. Perianal Fistulas in Dogs. TVP Today's Vet Pract. [Internet]. 2022 [Consultado 2 Octubre 2023];94-8. Disponible en: <https://todaysveterinarypractice.com/dermatology/perianal-fistulas-in-dogs/>

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).