

*Glucocorticoides, ciclosporina,
oclacitinib o lokivetmab para tratar
a los perros con dermatitis atópica.
¿Qué utilizar y cuándo?*



Thierry Olivry, DrVet, PhD, DipACVD, DipECVD

Departamento de Ciencias Clínicas.
Facultad de Medicina Veterinaria. NC State University.
Raleigh, Carolina del Norte (EE.UU.)

Olivry Consulting. Riga (Letonia)

Durante décadas, el tratamiento de los perros con la tan común dermatitis atópica (DA) estaba limitado al uso de glucocorticoides orales, y mientras tanto, los veterinarios intentaban evitar o retrasar las recaídas (brotes) con la evitación del alérgeno y la inmunoterapia específica para alérgeno

En 2004, Novartis (ahora Elanco) lanzó Atopica, una ciclosporina modificada (concentrado en pro-emulsión), el primer fármaco aprobado específicamente para tratar esta enfermedad canina. En 2007 se aprobó el primer diéster de glucocorticoides tópico para perros (Cortavance, Virbac). En 2014, Zoetis lanzó un producto primero en su clase, el inhibidor no selectivo de la Janus quinasa (JAK) oclacitinib (Apoquel). Por último, en 2017 se aprobó el anticuerpo monoclonal terapéutico para esta enfermedad lokivetmab (Cytoint, Zoetis), que bloquea la citocina que promueve el picor, la interleucina-(IL)31.

Ahora disponemos de cuatro fármacos/clases de fármacos distintos con un historial de eficacia probada para tratar a los perros con DA: glucocorticoides orales y tópicos (GLU), ciclosporina oral (CYC), oclacitinib oral (OCL) y lokivetmab inyectable (LOK). Mientras que los ensayos clínicos han demostrado su relativa equipotencia (aunque con variaciones menores), **no deberían ser vistos como completamente intercambiables** porque existen diferencias notables en su modo de acción y otras características que deberían afectar a su uso en perros atópicos. A continuación se describen algunas de las diferencias.

■ Amplitud de la inhibición de la inflamación

Mientras que GLU y CYC son desactivadores celulares amplios (no solo de linfocitos T sino también de muchos otros tipos celulares), OCL bloquea unas citocinas seleccionadas cuyos receptores usan la JAK diana para la señalización, y LOK es el inhibidor específico exclusivo de una sola diana, IL-31. Como norma general, **la amplitud de la inhibición de la inflamación debería reflejar la probabilidad de obtener beneficio para un paciente dado en un momento y estado de enfermedad determinados.**

Amplitud de la inhibición
GLU > CYC >> OCL >> LOK

■ Efectos adversos a corto plazo

Estos cuatro fármacos tienen efectos adversos a corto plazo de naturaleza variable, desde la poliuria y polidipsia de los GLU hasta los trastornos gastrointestinales intermitentes de CYC, con los dos otros fármacos con menos efectos adversos a corto plazo. En general, la probabilidad de efectos adversos reflejará la amplitud de la inhibición de la inflamación.

Efectos adversos a corto plazo

GLU > CYC >> OCL >> LOK

■ Velocidad de acción

Al bloquearse inmediatamente la activación celular tras la unión de algunas citocinas a sus receptores, OCL posee una acción extraordinariamente rápida, comparable a la de los GLU, es decir pocas horas después de la primera toma. La eficacia antipruriginosa de LOK se observa en un plazo de horas a días después de la inyección, mientras que para la reducción de la inflamación puede necesitar semanas, como la CYC.

Velocidad de acción sobre prurito

GLU = OCL > LOK >> CYC

Velocidad de acción sobre lesiones agudas por DA

GLU > OCL = CYC = LOK

Velocidad de acción sobre lesiones crónicas por DA

GLU = OCL = LOK = CYC

■ Riesgo de desarrollo de enfermedades asociadas a inmunosupresión

El potencial de inhibición de los linfocitos T de un fármaco genera un riesgo de inmunosupresión, incluso a dosis consideradas como anti-inflamatorias. De hecho, cuando administramos un fármaco inmunosupresor a un perro, uno nunca sabe en qué estado se encontraba la función de los linfocitos T antes del tratamiento. Por tanto, la inhibición de los linfocitos T con cualquiera de estos fármacos (excepto LOK) puede inducir la aparición de infecciones y tumores benignos que normalmente estarían controlados por el sistema inmunitario (p. ej. papilomas víricos, dermatitis fúngicas oportunistas, demodicosis, histiocitomas, etc). **No es un efecto adverso de estos fármacos, sino que es consecuencia de su modo de acción, lo que, de hecho, les hace particularmente efectivos para el tratamiento de DA en perros o seres humanos.** En caso de desarrollo de tales enfermedades asociadas a inmunosupresión de los linfocitos T, una pausa breve del tratamiento con o sin tratamiento específico para el problema (p. ej. para demodicosis) suele resolver el problema cuando el sistema inmunitario vuelve a estar operativo.

Riesgo de desarrollo de enfermedades asociadas a inmunosupresión

OCL ≥ CYC > GLU >> LOK

■ Coste y facilidad de uso

El coste y facilidad de uso son dos factores importantes al considerar cuándo tratar a los perros con DA con estos cuatro fármacos.

Coste del tratamiento de un perro de 20 kg durante 30 días

(España, 2020)

CYC > LOK > OCL > GLU

Facilidad de uso

(basada en una frecuencia de administración óptima)

LOK >> CYC > OCL = GLU

Incorporando toda esta información, recientemente hemos propuesto un concepto de tratamiento en dos fases (Olivry, Vet Dermatol 2019).

FASE I TERAPIA REACTIVA

Esta primera fase comienza con el tratamiento de un perro con lesiones cutáneas/picores activos, para inducir una remisión completa (y estable) de los signos clínicos. Nuestro lema actual es: **«Trata antes, trata con más potencia, trata más tiempo»**. Ahora, yo añadiría lo siguiente: **«No comiences a reducir la dosis hasta que no hayas conseguido un control total»**.

La primera fase del tratamiento de DA, la “terapia reactiva”, es el tratamiento de un perro atópico con lesiones cutáneas agudas y/o crónicas

de lesiones visibles evitara el tratamiento de dichas áreas. No obstante, los GLU tópicos son compañeros ideales de las formulaciones sistémicas para el tratamiento de lesiones cutáneas regionales o locales con fuerte inflamación o marcada liquenificación.

Una vez que la inflamación cutánea disminuye a niveles leves, y para evitar el curso prolongado de GLU orales que requieren los perros con signos clínicos generalizados o intensos, podría considerarse sustituir GLU por un inhibidor JAK tal como OCL. La ventaja de dicha transición GLU-OCL sería la prevención del rebote del prurito que ocurre a menudo con la reducción de la dosis de OCL. Por supuesto, si las lesiones del perro eran leves al iniciar el primer tratamiento, otra estrategia válida sería utilizar directamente OCL solo o con GLU tópicos para ampliar inmediatamente su efecto antiinflamatorio.

Cada perro es único. Trata a tu paciente y no uses siempre el mismo esquema en el que puede que la reducción de la dosis se produzca antes de la remisión completa de los signos en ese perro.

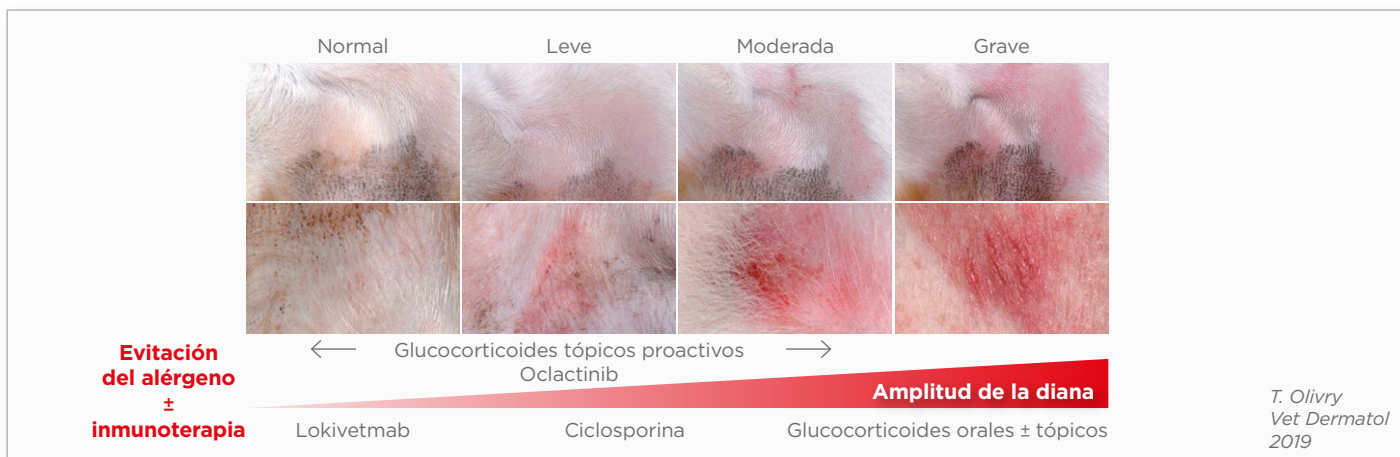


(y picor) con el objetivo de inducir una remisión clínica. Durante la terapia reactiva, como parte de los signos clínicos suelen deberse a una inflamación compleja y autosostenida que implica a varios mediadores y células, el paciente debería, al menos teóricamente, beneficiarse principalmente de la acción de fármacos de acción rápida y con una diana amplia. Por este motivo, nuestra primera elección suele ser siempre un GLU. Al comienzo del tratamiento es más lógico emplear un GLU oral de acción breve que uno tópico, puesto que se ha demostrado que la piel que parece normal en un perro atópico tiene una apariencia microscópica de inflamación, y es probable que la ausencia

FASE II TERAPIA PROACTIVA

Una vez que el paciente ha permanecido sin signos clínicos durante varias semanas, ha llegado el momento de pasar a la segunda fase (es decir, la Fase II) del tratamiento para DA, la “terapia proactiva”, cuyo objetivo es prevenir la aparición de recaídas (brotes).

No cabe decir que la mejor prevención de cualquier enfermedad alérgica es evitar los alérgenos y otros factores conocidos por desencadenar la reaparición de los signos. Esta Fase II también es el momento para considerar la inmunoterapia específica para antígeno si se sos-



pecha de una asociación entre alérgenos y recaídas de DA. Si necesitamos intervención farmacológica al comienzo de esta segunda fase del tratamiento de DA canina, los GLU tópicos proactivos y biológicos inyectables tales como LOK deberían tenerse en consideración.

La terapia proactiva con GLU tópicos se define como el tratamiento de áreas previamente afectadas dos días consecutivos cada semana, haya o no lesiones visibles en estos lugares. El objetivo de este abordaje es prevenir las recaídas mediante la inhibición regular de la inflamación cutánea subclínica. De hecho, la mayoría de los perros atópicos tienden a presentar reaparición de los signos en las mismas áreas del cuerpo, y los GLU tópicos desactivarán la inflamación en estos lugares. El abordaje dos veces por semana asegura que la inhibición del colágeno y la atrofia cutánea sean mínimas al sitio de aplicación.

El mejor momento para utilizar una intervención con una sola diana, ya sea un anticuerpo monoclonal o una molécula farmacológica clásica, sería justo al comienzo de esta fase II proactiva, cuando los signos clínicos son estables y bajo pleno control. De hecho, en este momento es cuando la inflamación cutánea es mínima y más sencilla, y la intervención con una diana única, por ejemplo LOK, tendría la mejor oportunidad de alcanzar el objetivo (en este caso, IL-31) que acabará segregándose.

El fallo del control de recaídas con biológicos y productos tópicos debería motivar una escalada del tratamiento con fármacos con dianas más amplias para la inflamación, tales como OCL o CYC, para su uso a largo plazo. En caso de que estos dos fármacos no fueran capaces de controlar completamente los signos, o si se desea disminuir la dosis o la frecuencia de administración de los mismos en perros atópicos totalmente controlados, podrían añadirse aplicaciones intermitentes de GLU tópicos en las áreas que suelen mostrar exacerbaciones.

Siempre que ocurre un brote, la inflamación alérgica se puede restablecer con un ciclo corto de GLU orales +/- tópicos hasta volver al estado de 'aclorado' necesario al final de la Fase I. En general, si un fármaco ha funcionado bien para controlar los signos durante meses, lo normal es que vuelva a hacerlo tras el reinicio con GLU y no haya necesidad de cambiar el fármaco.

CONCLUSIONES

- Más allá de los GLU, el resto de los fármacos no funcionan en todos los perros atópicos ni en el mismo perro todas las veces.
- La respuesta de la DA canina a CYC, OCL o LOK no puede predecirse nunca.
- En caso de un fallo de control del tratamiento con CYC, OCL o LOK, comprobar que no haya infecciones cutáneas y reiniciar con GLU orales antes de reiniciar el fármaco que había funcionado hasta entonces en ese paciente.
- Digamos que el concepto del que estamos hablando se denomina «terapia secuencial dinámica, DST».

El tratamiento de la DA canina es el mayor desafío de la medicina individual.

Campus Virtual Virbac formacion.es.virbac.com

Lectura recomendada Olivry T, Banovic F. *Treatment of canine atopic dermatitis: time to revise our strategy?* Vet Dermatol 2019; 30: 87-90