



UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y AGRONOMÍA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA

“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ENTRE CORTICOIDES ORALES Y OTROS
TRATAMIENTOS PARA PÉNFIGO FOLIACEO EN CANINOS”

Trabajo de titulación para optar al título de Médico veterinario

Profesor Guía: M.V. Roció Gómez.

Profesor Corrector: M.V. Andrea Núñez

VALENTINA IGNACIA PIZARRO MUÑOZ

SANTIAGO-CHILE

2019

Agradecimientos

Agradezco especialmente a mis padres y hermanos por el apoyo incondicional durante mis 5 años de estudios, por su motivación en seguir adelante y nunca permitir que renunciara, sin ellos no hubiera sido posible, todos mis logros son y serán en gran parte por ellos y para ellos.

Agradecer a mi novio Miguel Angel Mincone Pardo por el apoyo y comprensión.

Quiero agradecer a la Dra. Rocío Gómez y a la Dra. Andrea Nuñez por darme la oportunidad de aprender de sus conocimientos, por su gran ayuda, paciencia, comprensión e importancia en el desarrollo de este trabajo.

No olvidar a mi amiga Cecilia Gallardo Cabrera, con la que compartí mis alegrías y tristezas, las conversaciones, inquietudes y consejos. Sin ti, amiga, esta hermosa carrera no hubiese sido lo mismo

A los doctores y personas conocidas en mi práctica profesional “Clínica veterinaria Alborada”, que hicieron mi experiencia más enriquecedora y me dieron la oportunidad aprender y crecer profesionalmente.

Dedicatoria

A mis padres Marlen Alejandra Muñoz Herrera y José Floridor Pizarro Berríos, por apoyarme a lo largo de toda esta hermosa etapa, gracias por todo su esfuerzo para que yo pueda cumplir mis metas personales y gracias por inculcarme los valores que han formado a la persona que soy hoy.

Sin ustedes nada de esto hubiese sido posible.

Los ama su hija Valentina.

Resumen

El pénfigo foliáceo es una patología de carácter dermatológico autoinmune que pertenece al Complejo Pénfigo, es de baja presentación según los reportes de caso encontrados en revisión de literatura y es esta la forma más frecuente de presentación clínica en los animales domésticos dentro del complejo. Ha sido asociado a factores medicamentosos, dermatopatías crónicas, exposición a radiación UV, entre otros. Dentro de la fisiopatología se presenta un proceso de acantólisis que se define como la ruptura de aquellas conexiones de tipo desmosomal que unen a los queratinocitos, ligada a la producción de autoanticuerpos característica de algunas patologías autoinmunes.

Dentro de estas patologías, el Pénfigo Foliáceo representan un verdadero desafío en dermatología de pequeños animales, debido a que son enfermedades de escaso diagnóstico en las clínicas veterinarias, ya sea porque son de muy baja presentación, o bien porque podrían confundirse con otras dermatopatías y por lo tanto, ser subdiagnosticadas.

De no ser tratado, la evolución del Pénfigo puede ser fatal en algunos casos, sufriendo el paciente un debilitamiento progresivo e infecciones crecientes que derivan en septicemias.

El pronóstico y calidad de vida de los pacientes con Pénfigo es variable, pues irrevocablemente la evolución favorable dependerá de la terapia inmunosupresora (principalmente corticoesteroides), la cual será de por vida. Esto requiere constancia, tiempo y paciencia por parte del propietario, sin dejar de mencionar el costo económico inherente en tratamientos a largo plazo. Por otro lado, el uso prolongado de corticoesteroides puede ser causa de importantes efectos secundarios en el paciente, incluso tan fatales como la propia patología.

Índice General

Contenido

1. Introducción	7
2. Revisión bibliográfica	8
2.1 Generalidades	8
2.1.2 Enfermedades autoinmunes de la piel.....	9
2.1.3 Complejo pénfigo	9
2.1.4 Pénfigo foliáceo.....	11
2.1.5 Epidemiología.....	12
2.1.6 Fisiopatología	12
2.1.7 Signos clínicos.....	15
2.1.6.1 Lesiones cutáneas	16
2.1.6.2 Lesiones primarias.....	16
2.1.6.3 Lesiones secundarias.....	17
2.1.7 Diagnóstico diferencial.....	18
2.1.7.1 Demodicosis Canina	18
2.1.7.2 Pioderma Superficial	18
2.1.7.3 Lupus Eritematoso Sistémico	19
2.1.7.4 Linfoma Cutáneo Epiteliotrópico	19
2.1.7.5 Pénfigo Eritematoso.....	19
2.1.8 Diagnostico.....	19
2.1.9 Tratamiento.....	22
2.1.9.1 Tratamientos con glucocorticoides	23
2.1.9.2 Indicaciones.....	24
2.1.9.3 Mecanismo de acción.....	24
Cuadro n°1: Posibles complicaciones emergentes durante la glucocorticoterapia.....	26
2.1.9.4 Efectos adversos.....	27

2.1.9.5 Inmunosupresores	28
2.1.10 Pronostico	30
3. Objetivos	31
3.1 Objetivo general	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4. Metodología	32
4.1 Materiales	32
4.2 Método.....	32
5. Resultados	33
Cuadro n°2: Comparación de fármacos según su eficacia, efectos secundarios, costo económico y dosis farmacológica.....	33
6. Discusión	34
7. Conclusiones.....	37
8. Bibliografía	38

1. Introducción

Las enfermedades autoinmunes de la piel en los caninos corresponden a desórdenes del sistema inmunológico, el cual dirige su respuesta contra las propias áreas cutáneas del individuo.

Estas dermatopatías son enfermedades de curso crónico que requieren muchas veces de un tratamiento largo, si no es de por vida, y constante en el tiempo.

La evolución puede ser favorable o desfavorable, dependiendo del tipo de patología, la gravedad de las lesiones, el compromiso sistémico, el tratamiento y la respuesta a éste, la constancia del propietario en el mismo y la existencia de alguna enfermedad concomitante.

Dentro de estas patologías, el Pénfigo Foliáceo y el Pénfigo Vulgar representan un verdadero desafío en dermatología de pequeños animales, debido a que son enfermedades de escaso diagnóstico en las clínicas veterinarias, ya sea porque son de muy baja presentación, o bien porque podrían confundirse con otras dermatopatías y por lo tanto, ser subdiagnosticadas.

De no ser tratado, la evolución del Pénfigo puede ser fatal en algunos casos, sufriendo el paciente un debilitamiento progresivo e infecciones crecientes que derivan en septicemias.

El pronóstico y calidad de vida de los pacientes con Pénfigo es variable, pues irrevocablemente la evolución favorable dependerá de la terapia inmunosupresora (principalmente corticoesteroides), la cual será de por vida. Esto requiere constancia, tiempo y paciencia por parte del propietario, sin dejar de mencionar el costo económico inherente en tratamientos a largo plazo. Por otro lado, el uso prolongado de corticoesteroides puede ser causa de importantes efectos secundarios en el paciente, incluso tan fatales como la propia patología.

La importancia de buscar tratamientos farmacológicos distintos a los corticoides orales es para usar la menor dosis posible de estos, o reemplazarlos por los tratamientos farmacológicos no corticoides, ya que el tratamiento con corticoides orales puede ser de por vida y con eso conlleva muchos efectos adversos en nuestros pacientes caninos y sobre todo si son pacientes geriatras.

2. Revisión bibliográfica

2.1 Generalidades

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y la barrera anatómica y fisiológica entre el animal y el ambiente. Protege contra el daño físico, químico y microbiológico y sus componentes sensoriales perciben calor, frío, prurito, tacto y presión (Scott, 2001). También mantiene el medio interno del cuerpo, previniendo la pérdida de humedad y de otros componentes corporales. Debido a que la piel se encuentra en contacto con el exterior, está expuesta a diversos elementos del medio ambiente (Foster y Smith, 2001), por lo tanto, no sólo es un órgano con sus propios patrones de reacción sino también un espejo que pone de manifiesto el medio ambiente interior y, al mismo tiempo, el caprichoso mundo al que está expuesto (Scott *et al.*, 2001).

La piel de los caninos está formada por dos capas celulares, la más externa corresponde a la epidermis y la más profunda a la dermis. La epidermis está compuesta por células llamadas queratinocitos que se distribuyen en cuatro capas o estratos desde el interior hacia el exterior: estrato basal; estrato espinoso; estrato granuloso; y estrato córneo (Raskin y DeNicola, 2006). En el estrato basal, los queratinocitos se encuentran en reproducción constante y empujan hacia arriba para rellenar los estratos superiores. Las nuevas células se movilizan hacia las capas más externas de la epidermis y finalmente son desprendidas como células córneas muertas (Scott *et al.*, 2001a).

2.1.2 Enfermedades autoinmunes de la piel

Las dermatosis autoinmunes pueden ser definidas de una manera simple y general como un desorden en el cual el sistema inmune del paciente dirige su respuesta contra el propio individuo de una forma errónea e inusual (White, 2000). Este evento puede ser mediado a través de la formación de autoanticuerpos, cuyo ataque es dirigido a extractos de proteínas cutáneas particulares, como es el caso del complejo Pénfigo (Scott *et al.*, 2001a); o puede deberse a autoanticuerpos, que cuando se unen a antígenos liberan inmunocomplejos, que además de depositarse en la membrana basal de la piel, pueden precipitar en las paredes vasculares, glomérulos renales, articulaciones, etc., desencadenando reacciones inflamatorias localizadas o multisistémicas, como es el caso del Lupus Eritematoso (Carmona *et al.*, 2001).

Factores ambientales, genéticos, infecciones y drogas pueden estar asociados con la modificación del sistema autoinmune en su habilidad de auto reconocerse (McDonald, 2003).

El Lupus Eritematoso y el complejo Pénfigo constituyen los desórdenes autoinmunes de la piel más frecuentemente diagnosticados en el mundo (Larsson, 2005). Otras dermatosis autoinmunes menos frecuentes son: eritema multiforme; necrólisis epidérmica tóxica; epidermolisis bullosa adquirida; síndrome uveodermatológico; vitíligo; vasculitis; y alopecia areata (McDonald, 2003).

2.1.3 Complejo pénfigo

Son desórdenes vesiculo ampulosos a pustulosos de la piel o membranas mucosas pertenecientes al grupo de enfermedades autoinmunes inusuales descrito en perros y gatos y comparable con la entidad humana. Aunque existen semejanzas, se verifican muchas diferencias significativas. (Scott *et al.*, 2001a). Este complejo, cuya existencia se ha descrito a través de los años, incluye cinco formas reconocidas: Pénfigo Foliáceo, Pénfigo Eritematoso y Pénfigo Vulgar, dentro de las expresiones más frecuentes, y el Pénfigo Paraneoplásico dentro de las formas más inusuales (Rosenkrantz, 2004).

Los diferentes tipos de Pénfigo tienen un mecanismo patogénico en común: corresponden a una hipersensibilidad tipo II, no dependiente de células inflamatorias ni de complemento. Son provocados por autoanticuerpos (IgG y, a veces, IgA o IgM) dirigidos contra proteínas de membrana desmosomales, responsables de la unión entre los queratinocitos epidermales (Larsson, 2005).

Los autoanticuerpos atacan diferentes tipos de proteínas desmosomales de acuerdo a su ubicación en las capas de la epidermis, es por esto que la ubicación de las vesículas y los signos clínicos varían según el tipo de pénfigo (Mueller, 2005).

Esta autoinmunidad hacia las moléculas de adhesión induce la separación entre los queratinocitos epidermales, proceso conocido con el nombre de acantólisis, característico del complejo Pénfigo (Olivry y Chan, 2001a). Poco se sabe sobre el mecanismo mediante el cual se producen estos autoanticuerpos. Además de la predisposición genética de ciertas razas (Chow Chow, Labrador, Akita) (Larsson, 2005), algunos investigadores han sugerido causas virales, como es el caso del pénfigo foliáceo brasileño endémico humano (fogoselvagem), mientras otros argumentan que esta enfermedad tiene causas hereditarias. Sin embargo es posible que un agente infeccioso, tóxico o farmacológico, desencadene una mutación de los genes que codifican estas proteínas desmosomales, lo que daría inicio a la enfermedad (Carmona *et al.*, 2001)

2.1.4 Pénfigo foliáceo

Los primeros casos reportados en caninos datan de 1977. Su incidencia ha sido estimada en 3 casos de Pénfigo foliáceo cada 1000 pacientes caninos con enfermedades de la piel por año (Olivry *et al.*, 2006).

El pénfigo foliáceo afecta a la epidermis, que actúa como una barrera de protección contra los efectos adversos del medio externo y está compuesta por queratinocitos adheridos. Las estructuras responsables de esta adhesión son los desmosomas y los hemidesmosomas, encargados de la adherencia entre célula y célula y entre célula y matriz, respectivamente. Los hemidesmosomas unen los queratinocitos profundos a la membrana basal. El pénfigo se desarrolla cuando los anticuerpos dirigen su acción contra los desmosomas, lo que resulta en la formación de espacios entre los queratinocitos, situación conocida como "acantólisis". Los queratinocitos que han perdido su adhesión se denominan "queratinocitos acantolíticos" (Tater y Olivry *et al.*, 2010).

Esta es la forma más común del pénfigo y tal vez la dermatosis inmunomediada más frecuente en perros y gatos. El principal antígeno es la desmogleína 1, una glucoproteína de 150 Kd del grupo cadherina de moléculas de adherencia. Este antígeno es el blanco de los autoanticuerpos en los perros. Algunas investigaciones encontraron a través de microscopia inmunoelectrónica que el sitio de fijación de los anticuerpos podría ser la región extracelular del desmosoma. Recientemente se logró caracterizar una proteína importante para la adhesión de los queratinocitos, la caderina desmosomal DSC1, en la epidermis superficial de caninos y se demostró que la mayoría de los perros afectados por pénfigo foliáceo poseen autoanticuerpos IgG anti-DSC1 circulantes (Bizikova *et al.*, 2012). No se halló predisposición asociado con la edad o el sexo. Los perros Akita, Chow Chow, Dachshund, Collie barbudo, Terranova, y Doberman pinscher podrían tener tendencia a padecer este trastorno. La edad media de inicio es alrededor de los 4 años y el 65 % de los perros afectados presentan la enfermedad a los 5 años o antes (Scott, 2001).

2.1.5 Epidemiología

El pénfigo foliáceo es una enfermedad poco frecuente que se describe en perros, gatos, caballos y cabras (Scott y col., 2001), con mayor prevalencia en perros que en gatos. También está descrita en seres humanos. En perros, se considera que representa el 1,5% al 2% de las patologías cutáneas. Su conocimiento es importante ya que forma parte de numerosos diagnósticos diferenciales. Aunque se han reportado casos de los 6 meses a los 12 años, es en el perro una enfermedad de la edad mediana (4,2 a 5 años); sin predilección sexual y puede presentarse como secuela de enfermedades crónicas o en curso. Se describen factores predisponentes tanto endógenos (genéticos, hormonales, neoplasias, enfermedades cutáneas crónicas) como exógenos (fármacos, nutrición, infecciones virales, agentes físicos: radiación ultravioleta), factores ambientales, estrés emocional (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

2.1.6 Fisiopatología

En el pénfigo foliáceo hay una respuesta inmune exacerbada o errónea que genera autoanticuerpos IgG4, estos van dirigidos contra los desmosomas, reconociendo antígenos superficiales de la desmogleina I, siendo este el principal antígeno que ocasiona acantólisis característico del pénfigo foliáceo de los perros y los seres humanos, además de la acantólisis se da la posterior separación de los queratinocitos, dando como resultado queratinocitos acantolíticos (Bizikova *et al*, 2012), Esta separación es la responsable de la presentación de pústula y costras, como lesiones principales del pénfigo foliáceo (Han *et al.*, 2015).

El proceso patológico principal en el pénfigo 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 redundante 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 intraepidérmicas (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

Los queratinocitos son las principales células de la epidermis y forman la barrera estructural de la piel, según el estrato al que pertenecen, de la profundidad a la superficie se clasifican en: estrato basal, espinoso, granular y córneo (Figuras 1 y 2). Estas células están adheridas y se comunican entre sí por puentes intercelulares llamados desmosomas y hemidesmosomas, estos últimos unen la capa basal a la membrana homónima, que comunica la epidermis con la dermis (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

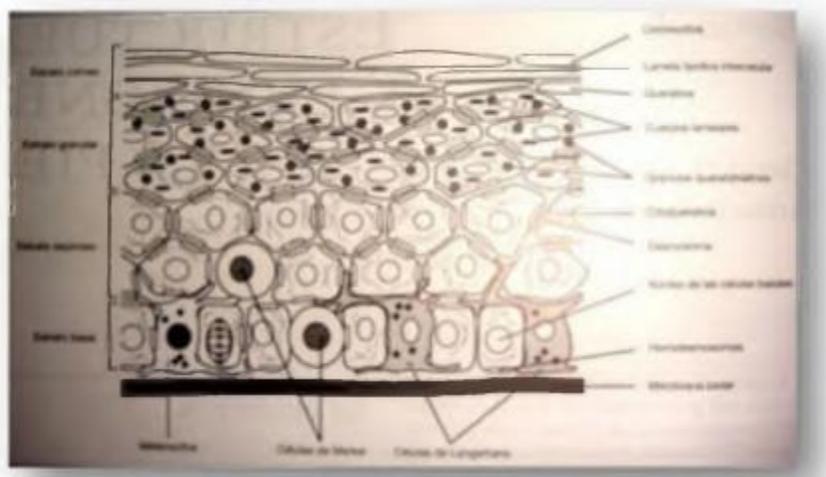


Figura 1: Representación esquemática de la epidermis que ilustra la organización de las células y su maduración hacia células totalmente queratinizadas (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

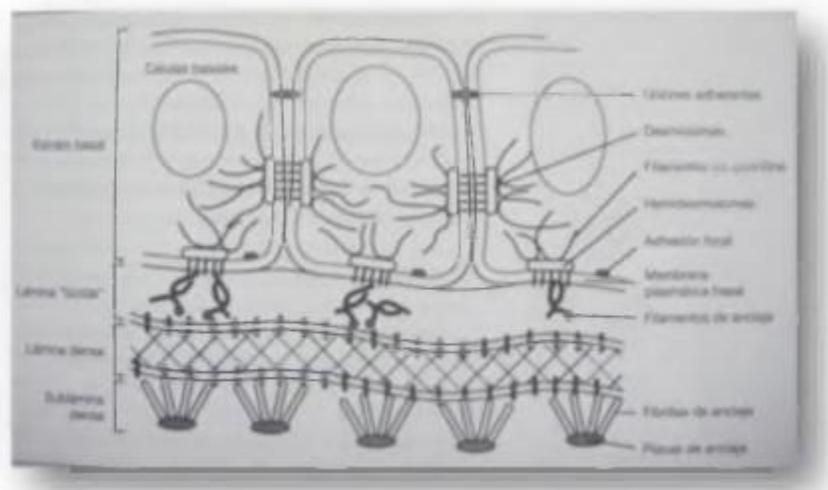


Figura 2: Representación esquemática de los componentes estructurales de la unión dermoepidérmica (Lloyd, D. y Patel, A., 2012)

La estructura molecular de los desmosomas está muy bien definida. Existen compuestos de proteínas transmembrana que pertenecen al grupo de las cadherinas (desmogleínas - Dsg1, 2,3 y desmocollinas), proteínas de placa (placoglobina, placofilina, desmoplaquina, desmocalmína) y filamentos intermedios asociados a proteínas. Estas moléculas forman conexiones con las moléculas correspondientes de las células adyacentes (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

Se considera que los desmosomas no son solamente medios de unión, sino también receptores celulares que relacionan a los queratinocitos entre sí, interviniendo en los procesos de maduración, migración y diferenciación de los mismos y son el objetivo de varias enfermedades congénitas y adquiridas. Si bien existen diversas clasificaciones en el complejo Péñfigo, inmunológicamente sólo hay tres: péñfigo foliáceo, péñfigo vulgar y péñfigo paraneoplásico; en las tres formas los autoanticuerpos están dirigidos contra las desmogleínas y otras proteínas que conforman el desmosoma (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

2.1.7 Signos clínicos

La descamación y las costras son los signos clínicos más comunes en esta patología, de ahí su nombre de "foliáceo" (con hojas). Cuando las uniones entre los queratinocitos superficiales se ven afectadas, el resultado es la aparición de vesículas y pústulas. Por otro lado, si las uniones entre los queratinocitos profundos y la membrana basal se encuentran alteradas, se evidenciarán grandes ampollas y úlceras. La observación de tallos pilosos que brotan de las pústulas es un hallazgo consistente con pénfigo foliáceo (Tater y Olivvy, 2010).

En el 80% de los casos las lesiones se inician en cabeza y cara, con compromiso del plano nasal, la región periocular, la parte dorsal del hocico, los márgenes labiales y la porción cóncava de los pabellones auriculares; es extremadamente raro el compromiso de mucosas. En la cara las lesiones se desarrollan con simetría bilateral lo que se conoce como patrón en mariposa. Otras áreas afectadas con frecuencia son las almohadillas plantares con grietas e hiperqueratosis, siendo en algunos casos el único sitio de localización de lesiones. La evolución de los signos clínicos se produce en una a dos semanas aunque en ocasiones es de curso insidioso desarrollándose en uno o más meses (Miller., 2014). Más de un tercio de los casos son generalizados en su inicio, con compromiso del tronco, genitales y extremidades. Si se deja de tratar los localizados, aproximadamente el 60% se generaliza dentro de los seis meses posteriores (Tonelli, E., 2010).

Las lesiones vesiculares son transitorias y los pacientes usualmente se presentan con pústulas y collaretes epidérmicos, acompañados de alopecia, descamación y costras. Estas lesiones afectan en su mayoría cara, puente nasal y pabellones auriculares, para luego esparcirse gradualmente hacia la zona ventral. Tal como sucede en otras formas del complejo pénfigo, el prurito y el dolor son variables y en casos severos puede ocurrir fiebre, anorexia y depresión. Cuando las almohadillas plantares se ven afectadas, se observa eritema hacia los márgenes e hiperqueratosis, situación que genera dolor (Takayama, 1991).

En estudios retrospectivos, las lesiones generalizadas de la piel corresponden mayoritariamente a costras en la zona del tronco. Un hallazgo sorprendente en el pénfigo

foliáceo canino es la predilección de las lesiones por los cojinetes plantares. Las lesiones en las membranas mucosas son muy raras de ver en perros con pénfigo foliáceo. En cuanto a las lesiones de la piel, las pústulas son transitorias y rápidamente evolucionan a erosiones y costras, siendo esta última el tipo de lesión más vista en la clínica. La alopecia y el eritroderma exfoliativo asociado a ella pueden verse ocasionalmente. El prurito se encuentra presente en el 25 a 50% de los perros con pénfigo foliáceo, mientras que los signos de compromiso sistémico como la anorexia, depresión, fiebre y pérdida de peso se encuentran generalmente en perros con lesiones erosivas extendidas (Olivry, 2006).

2.1.6.1 Lesiones cutáneas

En la inspección de la piel es importante determinar la naturaleza y la distribución de las lesiones, y poner especial atención a cualquier lesión individual (Cota, 2007).

Las lesiones dermatológicas se dividen en primarias y secundarias, siendo las primarias aquellas erupciones iniciales causadas directamente por el proceso patológico subyacente, y las secundarias, aquellas que pueden evolucionar desde lesiones primarias, ser causadas por el propio paciente (auto-traumáticas), o por efecto del medioambiente (Mueller, 2006).

2.1.6.2 Lesiones primarias

a) Pápula: elevación pequeña y sólida de hasta un centímetro de diámetro producto de la acumulación focal de células inflamatorias. Es el estado inicial de la formación de la pústula (Cota, 2007).

b) Pústula: lesión circunscrita dentro de la epidermis, elevada y llena de pus; normalmente tiene paredes muy delgadas y se rompe fácilmente (Blood y Studdert, 1993). Puede ser superficial o profunda y tener un aspecto amarillento o hemorrágico (Cota, 2007).

c) Vesícula: elevación pequeña y circunscrita de la epidermis que contiene líquido seroso en su interior (Blood y Studdert, 1993). Son muy frágiles y por lo tanto transitorias. Las vesículas más grandes se denominan ampollas (Mueller, 2006).

d) Ampolla: vesícula de más de un centímetro de diámetro rellena de fluido transparente (Mueller, 2006).

2.1.6.3 Lesiones secundarias

a) Collarete epidérmico: lesión cutánea circular que consta de un anillo de escamas epidérmicas con el borde libre hacia el área central. Puede representar los bordes de una ampolla, vesícula o pústula, en su inicio (Blood y Studdert, 1993).

b) Comedón: folículo capilar dilatado, sin pelo y ocupado por células cornificadas y material sebáceo. Se ven durante aquellos procesos que interfieren con la queratinización normal (Cota, 2007).

c) Eritema: manchas de tamaño variable, debidas a una vasodilatación generalizada de los capilares (Mueller, 2006).

d) Erosión: defecto epidermal pequeño que forma una excavación secundaria a la rotura de una vesícula o ampolla y que no penetra la membrana basal (Mueller, 2006).

e) Hiperpigmentación: oscurecimiento de la piel más allá de lo normal por incremento de la melanina epidérmica y/o dérmica. Se observa en enfermedades hormonales principalmente (Cota, 2007).

f) Hiperqueratosis: incremento de la producción de queratina en la epidermis sin una exfoliación normal (Radostits et al., 2002).

g) Úlcera: pérdida focalizada de epidermis con exposición de la dermis subyacente. Se produce por un trauma severo y/o inflamación profunda y severa (Mueller, 2006).

2.1.7 Diagnóstico diferencial

Es importante descartar ciertas patologías dermatológicas antes de iniciar cualquier tratamiento, principalmente la demodicosis debido a que el uso de glucocorticoides está contraindicado en la demodicosis canina (Fogel&Manzuc, 2009).

Es necesario tener en cuenta otras dermatopatías como lo son: piodermas profundos, lupus eritematoso sistémico y diferenciar del resto de enfermedades del complejo pénfigo, principalmente del pénfigo eritematoso (Fogel&Manzuc, 2009).

La dermatofitosis pustular superficial es una infección micótica que implica a especies de *Trichophyton spp.*, está también debe ser descartada antes de dar inicio al tratamiento inmunosupresor, aunque es poco frecuente su clínica e histopatología son similares a la del pénfigo foliáceo (Tater&Olivry, 2010)

2.1.7.1 Demodicosis Canina

Enfermedad dermatológica que está asociada a tendencias genéticas con signos clínicos variables y generalizados: liquenificación, hiperpigmentación, pústulas, alopecia, eritema, pápulas y prurito, además de una presentación conocida como pododemodicosis. Se define por 5 o más lesiones focales o 2 o más regiones del cuerpo afectadas (Hnilica, 2011)

2.1.7.2 Pioderma Superficial

Infección bacteriana superficial que envuelve folículos pilosos y la epidermis adyacente, que es por lo general secundaria a una causa subyacente. Está caracterizada por áreas focales, multifocales o generalizadas de pápulas, pústulas, costras, collaretes epidérmicos y áreas de eritema y alopecia (Hnilica, 2011).

2.1.7.3 Lupus Eritematoso Sistémico

Enfermedad multisistémica inmunomediada caracterizada por la producción de autoanticuerpos que forman complejos inmunes circulantes. Los signos cutáneos son variables y tienden a caracterizarse por ser “imitadores” de otras patologías. Se identifican signos como: alopecia, eritema y costras, ubicuos de la cara, plano nasal, orejas y parte distal de las extremidades - almohadillas (Hnilica, 2011).

2.1.7.4 Linfoma Cutáneo Epiteliotrópico

Neoplasia de rara presentación caracterizada por la infiltración de linfocitos T en la piel. Es evidente una forma inicial con desarrollo de signos como el prurito, eritema, formación de costras, despigmentación y alopecia (Nuttall *et al.*, 2009).

2.1.7.5 Pénfigo Eritematoso

Como fue descrito anteriormente, es una forma benigna del Pénfigo Foliáceo que limita sus lesiones básicamente a la cara y la punta de las orejas; con formación de costras, pústulas y despigmentación nasal (Hnilica, 2011).

2.1.8 Diagnostico

El pénfigo foliáceo se diagnostica al evaluar la historia clínica, los hallazgos al examen físico y los resultados de las pruebas diagnósticas tales como citología e histopatología. Debido a los graves efectos adversos ocasionados por el tratamiento inmunosupresor es importante realizar el diagnóstico definitivo antes de iniciar con el tratamiento (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

El diagnóstico se basa en la anamnesis, reseña, examen físico, citología, histopatología e inmunopatología. Para citología se obtiene el material de una pústula intacta, observándose neutrófilos no degenerados y queratinocitos acantolíticos en abundancia; la presencia de bacterias y neutrófilos degenerados indican infección bacteriana secundaria (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

La histopatología es la herramienta diagnóstica más importante, nos permite establecer el diagnóstico definitivo y en correlación con la localización epidérmica de las lesiones, clasificar el tipo de pénfigo. En el pénfigo foliáceo se reportan pústulas subcórneas con células acantolíticas y neutrófilos no tóxicos, en ocasiones también presencia de eosinófilos (Miller col., 2014).

La inmunopatología de biopsias cutáneas mediante análisis de anticuerpos inmunofluorescentes o inmunohistoquímica puede demostrar coloración positiva en los espacios intercelulares en el 50% al 90% de los casos (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

El laboratorio de rutina evidencia generalmente valores dentro de los parámetros de referencia salvo que exista una infección bacteriana secundaria o que se trate de un caso generalizado que cursaría con manifestaciones sistémicas. La utilización de pruebas diagnósticas económicas y técnicas fáciles de realizar, como raspados cutáneos para excluir demodicosis o cultivos de dermatofitos, permiten limitar la lista de diagnósticos diferenciales, también los extendidos de exudados de pústulas intactas, pueden ayudar a diferenciar entre pénfigo foliáceo, foliculitis y pioderma estafilocócica (Sharkey, L. y Matz, M., 2007).

Otros diferenciales a mencionar son: Lupus eritematoso sistémico y discoide, disturbios en la queratinización, erupción medicamentosa, necrosis epidémica metabólica (síndrome hepatocutáneo), síndrome uveodermatológico, neoplasias linforreticulares, dermatitis sensible al zinc, etc. (Swartout, M., 2006)

El examen más viable es el histopatológico o biopsia de las lesiones, preferentemente preservando el punto de separación de la piel vía biopsia excisional. La característica distintiva del complejo pénfigo es la presencia de acantólisis (Rosenkrantz, 2004).

Otros signos clínicopatológicos incluyen cambios variables en los recuentos y química sanguíneos. Muchos casos de pénfigo pueden presentarse con leucocitosis marcada y neutrofilia, anemia no regenerativa e hipoalbuminemia moderadas, y aumento moderado de las globulinas. Para comprender mejor los resultados del examen histopatológico se deben tener en cuenta algunos conceptos como acantólisis, espongirosis, microvesículas, vesículas y ampollas (Rosenkrantz, 2004).

La acantólisis es la pérdida de cohesión entre las células epidermales, que lleva a la formación de fisuras o separaciones intraepidermales, vesículas, y ampollas. Las células epidermales libres reciben el nombre de acantocitos. La acantólisis se caracteriza más profundamente haciendo referencia al nivel en el cual ocurre, por ejemplo, subcorneal, intragranular, intraepidermal, o suprabasal (Scott *et al.*, 2001b).

La espongirosis es el primer cambio asociado con la exudación de fluido desde la dermis hacia los espacios intercelulares de la epidermis. Esta leve forma de edema intercelular epidermal generalmente produce separación de los queratinocitos, los cuales se mantienen unidos a través de unos pocos desmosomas (Carlyle *et al.*, 1997).

2.1.9 Tratamiento

La glucocorticoterapia, en dosis inmunosupresora, es la base del tratamiento para el complejo péufigo teniendo una fase de inducción, variable en tiempo, y una fase de mantenimiento, a días alternos siempre que sea posible, que se debe mantener durante toda la vida del animal (Halliwell y Gorman, 1989)

Los glucocorticoides representan una de las principales opciones de tratamiento de péufigo foliáceo, aunque se ha reportado que sólo el 35-50% de los pacientes logran ser controlados únicamente con corticoterapia (Scott *et al.*, 2001; Rosenkrantz, 2004; Manning *et al.*, 1982).

El péufigo foliáceo es con frecuencia un trastorno crónico, con alta probabilidad de presentar recidivas en el tiempo (Tater y Olivry, 2010). Los glucocorticoides representan una de las principales opciones de tratamiento de péufigo foliáceo, aunque se ha reportado que sólo el 35-50% de los pacientes logran ser controlados únicamente con corticoterapia (Scott *et al.*, 2001; Rosenkrantz, 2004). La efectividad de los glucocorticoides en el control de esta enfermedad se debe a la acción que ejercen sobre la inmunidad, tanto humoral como celular, a la inhibición de los mediadores inflamatorios y a la supresión de los niveles de autoanticuerpos (Tater y Olivry, 2010). La prednisona o la prednisolona se utilizan a dosis inmunosupresoras de 2,2-4,4 mg/Kg cada 24 horas. Si se observan resultados favorables durante los 10-14 días posteriores al inicio del tratamiento, la dosis se reduce durante los siguientes 30-40 días, hasta alcanzar una dosis de 1 mg/Kg cada 48 horas o menos, si es posible. Los glucocorticoides de acción prolongada como el acetato de metilprednisolona no son recomendables para el tratamiento de péufigo foliáceo, debido a que la dosis de cualquier medicamento inmunosupresor debe ser ajustada con base en la respuesta del paciente (Tater y Olivry, 2010).

Para el tratamiento utilizamos fármacos inmunosupresores. No existen protocolos formales para realizar la terapéutica, por lo tanto la elección de el o los agentes inmunosupresores y sus dosis dependen de la severidad de los signos clínicos, de la eficacia del medicamento y de los efectos secundarios de los mismos (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

2.1.9.1 Tratamientos con glucocorticoides

El tratamiento de las dermatopías autoinmunes puede dividirse en tres etapas: inducción, mantenimiento y reinducción (Cordero, A. 2014).

- Inducción: en esta etapa se busca la remisión de los signos clínicos, los medicamentos más utilizados son los corticoides a dosis inmunosupresoras (Fogel&Manzuc, 2009).
- Mantenimiento: en esta etapa se busca que el paciente se mantenga en remisión del cuadro clínico, los medicamentos utilizados son los corticoides a la dosis mínima efectiva en combinación con medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina, azatioprina y clorambucilo (Fogel&Manzuc, 2009).
- Reinducción: se da cuando el paciente tiene recaídas y vuelve a presentar el cuadro clínico, se utilizan corticoides a dosis inmunosupresoras hasta que haya nuevamente remisión de los signos (Fogel&Manzuc, 2009).

Prednisolona o prednisona: se utilizan a dosis inmunosupresora de 2-4 mg/kg/día, como dosis de inducción, disminuyendo luego en un 25% (u otro porcentaje, considerando que la reducción depende de cada caso particular) cuando se evidencia mejoría. Esto es de esperar entre los siete a catorce días de iniciado el tratamiento y así sucesivamente durante los treinta o cuarenta días subsiguientes hasta llegar a la dosis más baja en la cual no hay manifestación clínica de la patología. (Bizikova *et al*, 2012).

En los casos en los que no se alcanza una remisión aceptable luego de la primera inducción, se evalúa el uso de otro glucocorticoide (dexametasona o succinato sódico de metilprednisolona) o terapia inmunosupresora combinada. La terapia combinada de glucocorticoides y otras drogas inmunomoduladoras es una alternativa porque reducen los efectos adversos de los glucocorticoides. Los fármacos comúnmente empleados como agentes ahorradores de glucocorticoides incluyen la azatioprina, el clorambucilo, ciclofosfamida, dapsona, entre otros (Tater y Olivry, 2010).

Los glucocorticoides tópicos son útiles en casos leves de pénfigo foliáceo, con lesiones cutáneas localizadas (Tater y Olivry, 2010).

El riesgo más frecuente al utilizar corticoides exógenos en un paciente es inducir hiperadrenocorticismo iatrogénico, síndrome que se caracteriza por poliuria/polidipsia, polifagia, jadeo excesivo, obesidad, alteraciones en el comportamiento y predisposición a sufrir enfermedades bacterianas (urinarias, dermatológicas, intestinales, etc) secundarias (Carmona, 2001).

2.1.9.2 Indicaciones

Las principales indicaciones dermatológicas para el tratamiento con glucocorticoides son las dermatitis por hipersensibilidad (hipersensibilidad a la picadura de pulga, atopia y alergia alimentaria), dermatitis piodtraumática (hot spot), dermatitis por contacto y dermatitis de base inmunológica (pénfigo, penfigoide, lupus eritematoso) (Scott, Miller *et al*, 2002).

2.1.9.3 Mecanismo de acción

Existen múltiples mecanismos por los cuales los glucocorticoides son efectivos como terapia inmunosupresora, pero principalmente se debe a su profundo efecto en la inmunidad humoral y celular, fagocitosis, inhibición de mediadores de la inflamación y supresión de los niveles de autoanticuerpos (Rosenkrantz, 2004).

Actúan reduciendo el número de linfocitos (induciendo su apoptosis) y monocitos, además inhiben la liberación de mediadores de la inflamación y la producción de anticuerpos por disminución de la respuesta celular a estos últimos y el procesamiento de antígenos; todo ello por medio de la unión inicial con el receptor citoplasmático intracelular (Cordero, A. 2014).

Los glucocorticoides tienen potentes efectos sobre la piel y afectan en forma profunda la actividad inmunológica e inflamatoria. Afectan la cinética de los leucocitos, las defensas fagocitarias, la inmunidad mediada por células y la humoral además de la producción de mediadores inflamatorios. (Scott, D. W; Miller, W.H; Griffin, C. 2002).

Los glucocorticoides se usan en dermatología veterinaria principalmente para el control del prurito, como antiinflamatorio y como inmunosupresor (Cordero, A. 2014)

La respuesta de los glucocorticoides hacia un estímulo inflamatorio es inespecífica; es igual, independiente de que se produzca por un estímulo infeccioso, traumático, a partir de toxinas o por depósito de complejos inmunes (Scott, D. W; Miller, W.H; Griffin, C. 2002).

El efecto tisular de los glucocorticoides depende de una serie de factores relacionados con la potencia del fármaco, unión a proteínas, entre otros (Scott, D. W; Miller, W.H; Griffin, C. 2002).

Cuadro n°1: Posibles complicaciones emergentes durante la glucocorticoterapia.

Endocrinas	Hiperadrenocorticismo iatrogénico Insuficiencia adrenal seguida de retirada Aparición de diabetes mellitus genética
Sistema Nervioso Central	Nerviosismo Cambios de humor Pseudotumor cerebral
Ocular	Cataratas
Digestivo	Pancreatitis Ulceración gástrica Hepatopatía
Metabólicas	Retraso en el crecimiento. Hiperglicemia. Catabolismo generalizado
Músculo – Esqueléticas	Osteoporosis Miopatía, debilidad muscular
Dermatológicas	Urticaria Calcinosis cutánea

(Scott, D. W; Miller, W.H; Griffin, C. 2002)

2.1.9.4 Efectos adversos

Estos efectos se manifestaran en mayor o menor medida de acuerdo a la duración del tratamiento, dosis, ritmo horario, forma de administración y régimen (Scott, D. W; Miller, W.H; Griffin, C. 2002).

El riesgo más frecuente al utilizar corticoides exógenos en un paciente es inducir hiperadrenocorticismio iatrogénico, síndrome que se caracteriza por poliuria/polidipsia, polifagia, jadeo excesivo, obesidad, alteraciones en el comportamiento y predisposición a sufrir enfermedades bacterianas (urinarias, dermatológicas, intestinales, etc.) secundarias (Carmona *et al.*, 2001).

En terapias a largo plazo como las inmunosupresivas, los corticoides orales son los más recomendados ya que la administración oral puede ser regulada y vigilada más cercanamente, constituyendo la forma terapéutica más segura de administrar glucocorticoides por períodos prolongados. Sin embargo, en cualquier paciente, la decisión sobre qué ruta de administración emplear depende de varias consideraciones: 15 personalidad del paciente, personalidad, capacidad y disposición del propietario, costo, enfermedad-paciente y la idiosincrasia paciente-droga (Scott, 1982).

Dentro de los efectos adversos mayormente mencionados están:

- Polidipsia, poliuria, polifagia.
- Pérdida de la masa muscular
- Redistribución de grasa
- Incremento de la susceptibilidad a las infecciones
- Depresión
- Cambios en el comportamiento
- Infecciones del tracto urinario
- Alteraciones digestivas
- Hepatomegalia
- Sequedad de piel y pelo
- Síndrome de Cushing iatrogénico
- Bacteriuria -Piodermia
- Septicemia

- Infecciones respiratorias.
- Dermatitis por *Malassezia* (Scott, 1982).

2.1.9.5 Inmunosupresores

a) Ciclosporina

Es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos que se aisló de cultivos del hongo *Tolipocladium infiatum* Gams (Borel *et al.*, 1976; Wenger, 1985; Wenger *et al.*, 1986). Su acción se centra, de forma selectiva, preferentemente sobre el linfocito 1 activado, inhibiendo la producción de linfocinas. La ciclosporina interfiere en la señal que induce la activación del linfocito 1 sensibilizado después del contacto con el macrófago presentador del antígeno, por lo que dicho linfocito T no queda activado (White *et al.*, 1979; Lafferty *et al.*, 1983). Si ya se ha establecido esta activación, la ciclosporina actúa sobre el linfocito T activado inhibiendo la producción de linfocinas, en especial el interferón- γ y la interleucina-2 y sin ninguna acción directa sobre los linfocitos citotóxicos (Borell y Ryfell, 1985; Yoshimura *et al.*, 1988). La disminución de Interleucina-2 conlleva que no se produzca la donación de los linfocitos citotóxicos (linfocitos CD8, células asesinas naturales NK), y además, no se produce la expresión de los receptores para la Interleucina-2 de los linfocitos (Thompson, 1983).

Disminuye la expresión de la IL-2 y a su vez atenúa la proliferación de linfocitos T y B. Sumado a ello, disminuye la producción de interleucinas IL-3, IL-4 y TNF alfa y de ese modo altera la función natural de macrófagos, granulocitos, eosinófilos y mastocitos (Scott, D. W; Miller, W.H; Griffin, C. 2002).

La dosis de la ciclosporina es 5-18mg/kg/día, sus principales efectos adversos son: vómito, diarrea e hiperplasia gingival benigna. (Tater y Olivry, 2010).

b) Azatioprina

Tiopurina que interfiere en el metabolismo de las purinas inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos; con dicha interferencia se afecta la proliferación de los linfocitos y la reducción en número de los mismos, siendo más marcado en Linfocitos T y generando una depresión de la inmunidad mediada celularmente y la producción de anticuerpos dependientes de estas células. Se reportan efectos positivos después de 3 a 4 semanas de inicio del tratamiento (Rosenkrantz, 2004). Efectos adversos menos comunes son la presentación de vómito, diarrea, hepatotoxicidad y pancreatitis; la dosis es 1.5-2.5mg/kg/cada 24- 48 horas (Rosenkrantz, 2004).

c) Clorambucilo

Es un agente alquilante que forma enlaces covalentes con ácidos nucleicos y por ende genera la ruptura de cadenas de DNA, suprimiendo la producción de anticuerpos (Rosenkrantz, 2004).

La dosis recomendada es 0.1-0.4mg/kg/cada 48 horas, como efectos adversos se puede observar leucopenia, trombocitopenia y anemia (Fogel&Manzuc, 2009).

d) Tetraciclina – Niacinamida

La combinación de tetraciclina y niacinamida ha sido utilizada en cuadros de pénfigo tanto en perros como en humanos, con niveles variables de éxito. Su uso se recomienda en la mayoría de los casos como terapia adjunta y suele tener mejores resultados en formas localizadas, por ejemplo, lesiones que se limitan únicamente a la cara. La tetraciclina posee propiedades antiinflamatorias que afectan la activación del complemento, la producción de anticuerpos, la quimiotaxis y la síntesis de prostaglandinas, lipasas y colagenasas. La niacinamida inhibe la degranulación de los mastocitos y la fosfodiesterasa. Como efectos adversos pueden observarse vómito, diarrea, anorexia y aumento en las enzimas hepáticas. Las dosis sugeridas son de 500 mg de cada fármaco cada 8 horas para perros con peso superior a 10 Kg y 250 mg para peso inferior a 10 Kg. La respuesta clínica toma de 1 a 2 meses y cuando esta es observada, la dosis se reduce a dos veces por día o incluso una vez por día (Rosenkrantz, 2004).

Tetraciclina: es un antibiótico que también modula el sistema inmunológico al suprimir la quimiotaxis de los neutrófilos y la activación de los linfocitos, la dosis para perros de menos de 10 kg es 250mg cada 8 horas, para perros mayores de 10kg la dosis es 500mg cada 8 horas (Rosenkrantz, 2004).

Niacinamida (vitamina B5): posee propiedades antimastocíticas, se utiliza en conjunto con la tetraciclina, la dosis para perros de menos de 10 kg es 250mg cada 8 horas, para perros mayores de 10kg la dosis es 500mg cada 8 horas (Rosenkrantz, 2004).

2.1.10 Pronostico

Varios estudios retrospectivos evidenciaron que en algunos casos de Pénfigo foliáceo la remisión se logra en forma total, en otros es parcial o no hay respuesta al tratamiento. El único factor que ha influido en el tiempo de supervivencia a largo plazo en perros con pénfigo foliáceo es el uso concurrente de antimicrobianos y fármacos inmunosupresores (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

Las enfermedades como (demodicosis, dermatofitosis, piodermias, infecciones del tracto urinario) debido a la inmunosupresión sistémica por el uso de los glucocorticoides, como así otros efectos colaterales de los mismos y de otros medicamentos usados en las terapias combinadas, condicionan al elaborar un pronóstico. La supervivencia no estaría relacionada con la edad de inicio ni con la presentación de un patrón localizado de la dermatosis, aún los animales más gravemente afectados se pueden tratar con buenos resultados (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

Cuando al controlar al paciente luego de la inducción de la terapia, hacia los 10 a 15 días de iniciada, constatando evidente mejoría, se determina que el pronóstico es favorable. No obstante, se debe considerar al Pénfigo foliáceo como una enfermedad potencialmente mortal, dependiendo de la evolución de la patología, de los efectos colaterales de los medicamentos, de la capacidad del propietario para minimizarlos, de la decisión de practicar la eutanasia ante una baja calidad de vida del paciente o cuando estamos ante la presencia de PF refractario (Tater, K. y Olivry, T., 2010; Miller col. 2014).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Realizar una comparación entre el tratamiento de corticoides orales versus otros tratamientos farmacológicos para pénfigo foliáceo.

3.2 Objetivos específicos

1. Comparar la eficacia del tratamiento con corticoides orales frente a los tratamientos alternativos como Azatioprina, ciclosporina, clorambucilo, combinación de tetraciclinas y Niacinamida.
2. Identificar los efectos adversos de la terapia con los tratamientos alternativos y compararlos con los de los corticoides.
3. Comparar los costos con los distintos tratamientos.
4. Realizar una conclusión sobre la eficacia, efectos adversos de corticoides orales en comparación con otros tratamientos alternativos para pénfigo foliáceo.

4. Metodología

4.1 Materiales

Se realizará una revisión bibliográfica a través de publicaciones, estudios, libros obtenidos de la biblioteca de Universidad de las Américas y los facilitados por profesora guía Rocío Gómez.

4.2 Método

Selección y síntesis de la bibliografía relacionada a péñfigo foliáceo canino. Se obtendrá información de Médicos Veterinarios con publicaciones independientes, sociedades veterinarias, libros, páginas web, instituciones dedicadas a la investigación, revisiones, publicaciones y actualizaciones de los distintos tratamientos para péñfigo foliáceo.

5. Resultados

Cuadro n°2: Comparación de fármacos según su eficacia, efectos secundarios, costo económico y dosis farmacológica

	Eficacia	Efectos secundarios	Costo económico	Dosis
Corticoides	Buena	Hiperadrenocorticismo iatrogénico, obesidad , hepatomegalia, polidipsia, poliuria, polifagia	Prednisona 20mg x20com. \$ 6.990	2-4 mg/kg/día
Ciclosporina	Mediana	Inapetencia ,vómitos, diarrea, hiperplasia gingival, papilomas	Ciclosporina 25mgx 50com. \$ 37.499	5-18mg/kg/día
Azatioprina	Buena	Vómitos, diarrea, hepatotoxicidad , pancreatitis, mielosupresión, anemia	Azatioprina 50 mg x 100com. \$24.699	1.5-2.5mg/kg/ 24- 48 horas
Clorambucilo	Malo	Mielosupresión, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad , anorexia	Clorambucilo 2mg x25com. \$ 42.799	0.1- 0.4 mg/kg/cada 48 horas
Tetraciclina + Niacinamida	Mediana	Letargia , anorexia , diarrea, convulsiones	Tetraciclina 250mgx16com \$ 1.790	-10 kg 250mg/ cada 8 horas +10kg 500mg/ cada 8 horas

6. Discusión

Existe variedad de registros de datos hallados en la literatura, reportados por diferentes autores respecto a uso y manejo de los fármacos inmunosupresivos para control y remisión clínica del Pénfigo Foliáceo, siendo éstos generadores de gran discusión debido a los efectos secundarios propios de su administración.

El riesgo más frecuente al utilizar corticoides exógenos en un paciente es inducir hiperadrenocorticismio iatrogénico, síndrome que se caracteriza por poliuria/polidipsia, polifagia, jadeo excesivo, obesidad, alteraciones en el comportamiento y predisposición a sufrir enfermedades bacterianas (urinarias, dermatológicas, intestinales, etc) secundarias (Carmona *et al.*, 2001).

En terapias a largo plazo como las inmunosupresivas, los corticoides orales son los más recomendados ya que la administración oral puede ser regulada y vigilada más cercanamente, constituyendo la forma terapéutica más segura de administrar glucocorticoides por períodos prolongados. Sin embargo, en cualquier paciente, la decisión sobre qué ruta de administración emplear depende de varias consideraciones: personalidad del paciente; capacidad y disposición del propietario; costo; enfermedad-paciente; y la idiosincrasia paciente-droga (Scott, 1982).

A fin de disminuir al máximo los efectos secundarios de la corticoterapia es preferible la utilización de un corticoesteroide de vida corta como la prednisona o la prednisolona oral (Halliwell y Gorman, 1989), que se administra en días alternos (Medleau y Rakich, 1993). Para todo propósito práctico, estas dos drogas son idénticas, y la elección de una u otra generalmente se basa en el costo económico (Scott, 1982).

(Rosenkrantz, 2004). Recomienda la metilprednisolona (Medrol®, Pfizer) frente a la prednisona y la prednisolona debido al reducido efecto mineralocorticoide que posee, lo que se traduce en una menor polidipsia y poliuria. La dosis y ritmo de administración es el mismo que para prednisona y prednisolona.

Scott *et al.* (2001c) afirman que solamente alrededor del 50% de los pénfigos se controlan adecuadamente mediante glucocorticoterapia, siendo necesario administrar algún fármaco inmunodepresor, sólo o en combinación con los corticoesteroides. Es recomendable utilizar una terapia combinada si a los 10 días de iniciar la glucocorticoterapia

no existe mejora o cuando no se consigue disminuir de 1mg/kg de prednisona en días alternos en un tiempo razonable, 3 – 4 semanas (Halliwell y Gorman, 1989 y Medleau y Rakich, 1993).

La inmunosupresión combinada se puede realizar adicionando a la glucocorticoterapia drogas citotóxicas como azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil o ciclosporina (Olivry *et al.*, 2004); las que son utilizadas en la terapia inmunosupresora principalmente por su efecto sobre los linfocitos (McDonald, 2003).

La ciclofosfamida, el clorambucilo y la azatioprina suprimen la respuesta inmune mediante la inhibición de la síntesis proteica (anticuerpos), la replicación del ADN, y la división celular. La ciclosporina suprime la producción de interleukina-2 que es necesaria para la amplificación de la respuesta inmune, y es crucial en la activación de los linfocitos T y B (Miller, 1997).

La utilización de estas drogas puede permitir reducir la dosis de corticoesteroides o incluso eliminar completamente su administración, siendo la combinación prednisona – azatioprina la que mejor resultado ha dado (Carlotti, 1989) y la preferida por algunos autores (Halliwell y Gorman, 1989).

Aún con un diagnóstico específico, existe cierta controversia respecto al éxito del tratamiento y el pronóstico a largo plazo del pénfigo canino (Rosenkrantz, 2004). En general, el pénfigo vulgar tiende a ser una enfermedad más agresiva y más difícil de tratar y manejar, por lo que muchos pacientes mueren a pesar del tratamiento. El pénfigo foliáceo tiende a tener un mejor pronóstico que el pénfigo vulgar, en un estudio de 31 casos seguidos en un periodo promedio de 2,7 años, el 71% de los pacientes sobrevivieron (Rosenkrantz, 2004). En otro estudio de 6 caninos con pénfigo foliáceo sometidos a terapia inmunosupresora, Olivry *et al.* (2004) sugieren que en algunos perros con esta patología, la inmunosupresión puede llevar a una remisión de las lesiones cutáneas a largo plazo, y la retirada del tratamiento no necesariamente es seguida por una recidiva de los signos clínicos.

Por otro lado, muchos pacientes que sufren de Pénfigo son sometidos a eutanasia debido a los efectos colaterales de las drogas terapéuticas (Rosenkrantz, 2004).

En un estudio de 31 casos de caninos con pénfigo y penfigoide, se hicieron las siguientes observaciones: (1) La dosis inmunosupresiva tradicional de prednisolona (2,2-17

mg/kg/día, cada 12 horas) fue inefectiva en los 21 caninos en los cuales fue administrada.

(2) La dosis inmunosupresiva de prednisolona clínicamente superior (6,6 mg/Kg/día cada 12 horas) fue satisfactoria en sólo 15 de 31 caninos (48%), resultando en la muerte de 2 perros (6%), debido a pancreatitis aguda después de 7 a 10 días de terapia, y fue insatisfactoria en 14 caninos (45%), debido a efectos colaterales indeseables (polidipsia, poliuria, y polifagia extremas; debilidad muscular; hepatopatía; depresión severa; diarrea) y/o ineficacia terapéutica (Scott, 1982).

7. Conclusiones

Las dermatopatías son uno de los principales motivos de consulta en la clínica diaria de pequeños animales, por esta razón es que se hace imprescindible obtener conocimientos sobre métodos de diagnóstico y tratamiento básicos, al momento de enfrentarse a estas patologías, evitando de esta forma generar diagnósticos errados y resistencias antibióticas.

Según los autores Fogel y Manzuc, ,pénfigo foliáceo es una de las dermatopatías autoinmunes más comunes en perros, por esta razón es muy importante tener conocimiento de este enfermedad y considerarla como uno de los diagnósticos diferenciales ante alteraciones dermatológicas, que se presenten con características similares de lesiones pustulares, costrosas, erosivas y zonas alopecicas, más comúnmente localizadas en la cabeza, cara, puente nasal, pabellones auriculares, almohadillas, y en algunas ocasiones se presenta de forma generalizada.

Al momento de instaurar un plan diagnóstico y tratamiento se debe ser sumamente claro y riguroso con los propietarios al momento de darles a conocer la patología y tratamiento que esta llevará, ya que será una terapia compleja, que necesitará tratamiento a largo plazo, y que muchas veces será de por vida. Y que en muchas ocasiones no se lograra la remisión completa de la patología (Fogel&Manzuc, 2009).

Los fármacos alternativos (ciclosporina, aziatropina, clorambucilo, tetraciclina, niacinamida), han demostrado ser una buena herramienta para intentar solventar estas patologías, pero aun así , no logra llevar a cabo un tratamiento exitoso. Los glucocorticoides orales poseen una alta eficacia en el tratamiento de pénfigo foliáceo, sin embargo, su administración a largo plazo lleva a variadas complicaciones y efectos no deseados en el canino por lo que ha llevado a cuestionarse su uso. Un punto a favor sin duda es el valor el tratamiento con corticoides, ya que es económico, obtención rápida y alcance de los propietarios. Aunque este no es la mejor opción, ni el tratamiento ideal esperado. Sigue siendo el tratamiento de elección para tratar estas dermatopatias.

Los tratamientos farmacológicos alternativos para pénfigo foliáceo se ocuparán en complementación a la terapia de glucocorticoides sinérgicamente, aumentando su eficacia y disminución de dosis, ya que hay muy pocos estudios que avalen su eficacia por sí solo.

Se está a la espera de que, en un futuro no muy lejano, nuevas investigaciones lleguen a dar con fármacos y tratamiento confiables para solventar esta compleja dermatopatía.

8. Bibliografía

- BIZIKOVA, P., DEAN, G. A., HASHIMOTO, T., & OLIVRY, T. (2012). Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Veterinary immunology and immunopathology*, 149(3-4), 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.06.025>
- BOREL JF, FEURER C, OUBLERHUYSTAHELIN H (1976).- Biological effect of cyclosporin A: a new antilymphocyte agent. *Agents Actions* 6: 468-475
- BOREL JF Y RYFELI B (1985).- The mechanism of action of ciclosporin: A continuing puzzle. En: *Ciclosporin in autoimmune disease*. Springer. Berlin Fleindelberg. PP. 23-54
- BLOOD, D.; STUDDERT, V. 1993. *Diccionario de Veterinaria*. 2ª ed. McGraw-Hill. Madrid, España, pp 47 - 1132.
- CORDERO, A. M. (2014). Corticoides y ciclosporina. Recuperado el 01.09.2014 <http://www.norvet.com.mx/wp-content/uploads/2011/09/Corticoides-y-Ciclosporina-DR-ALBERTO-MARTIN-CORDERO.pdf>.
- CARLOTTI, D. 1989. Autoimmune mediated skin diseases. *Journal of Small Animal Practice* 35, 223 -227.
- COTA, S. 2007. Lesiones dermatológicas <https://diplomadouas.files.wordpress.com/2007/06/lesiones-dermatologicas.pdf> [Consulta 29 agosto 2008].
- CARMONA, J.; MURILLO, G.; GIRALDO, V. 2001. Pénfigo foliáceo canino: reporte de un caso. *revista de medicina veterinaria* 18, 573 – 580.
- FOGEL, F., & MANZUC, P. (EDS.). (2009). *Dermatología canina para la práctica clínica diaria*. Buenos Aires: Inter-Médica
- FOGEL, F., & MANZUC, P. (EDS.). (2009). *Dermatología canina para la práctica clínica diaria*. Buenos Aires: Inter-Médica
- HAN, S.-M., KIM, H.-T., KIM, K.-W., JEON, K.-O., SEO, K.-W., CHOI, E. W., & YOUN, H.-Y. (2015). ctla overexpressing adipose tissue-derived mesenchymal stem cell therapy in a dog with steroid-refractory pemphigus foliaceus. *bmcveterinaryresearch*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0371-3>

- HALLIWELL, R.; GORMAN, N. 1989. Autoimmune and other immune mediated skin diseases. In: Veterinary Clinical Immunology, pp. 285-307. W.B. Saunders, Philadelphia.
- HNILICA, K. SMALL ANIMAL DERMATOLOGY. A color atlas and therapeutic guide. Chapter 12. Third edition. Mosby Elsevier, pp 375 – 376. 2011
- HNILICA, K. SMALL ANIMAL DERMATOLOGY. A color atlas and therapeutic guide. Chapter 5. Third edition. Mosby Elsevier, pp 126 – 129. 2011
- LLOYD, D., PATEL, A. (2012). Estructura y funciones de la piel. En Foster, A., Foil, C. Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos. (2o ed.) España: ediciones s.
- LARSSON, C. 2005. Wandering through the Autoimmune Dermatoses: Pemphigus Complex. In: Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association. Mexico City, Mexico – 2005
- LARSSON, C.; BALDA, A.; OTSUKA, M.; MICHALANY, N. 2002. Penfigo foliáceo em caes-levantamento retrospectivo de casos atendidos, no período de novembro de 1986 a julho de 2000, e de resposta dos protocolos de terapia empregados no hovet/usp. Revista brasileira de ciencia veterinária 9(2), 97 – 101.
- LAFFERTY KJ, BOREL JF Y HODGKIN P (1983).- Cyclosporine A (CsA): model of the mechanism of action. Transplant Proc 15(1): 2230-2241
- MUELLER, R. 2005. Immune-Mediated Skin Diseases. In: 50° CSCIVAC, 2005 – Rimini, Italy.
- MACDONALD, J. 2003. Dermatosis Autoinmunes en Pequeñas Especies. Consulta: <<http://www.ammvepe.com/articulos/dermatosis.html>> 26 agosto 2008.
- MEDLEAU, L.; RAKICH, P. 1993. En: Lorenz, M. D., Cornelius, L. M. Y Ferguson, D. C. Manual de terapéutica en animales pequeños, pp 27-71. InterMédica, Buenos Aires.
- MILLER, E. 1997. Immunosuppression: an overview. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal). 12, 144-9
- MILLER, W. GRIFFIN, C. CAMPBELL, K. (2014). Dermatosis autoinmunes e inmunomediadas.
- MUELLER, R.; KREBS, I.; POWER, H.; FIESELER, K. 2006. Pemphigus Foliaceus in 91 Dogs. Journal of the American Animal Hospital Association 42, 189 – 196.
- MILLER, W. GRIFFIN, C. CAMPBELL, K. (2014). Dermatosis autoinmunes e inmunomediadas

- OLIVRY, T.; CHAN, L. 2001. Autoimmune Blistering Dermatoses in Domestic Animals. *Clinics in Dermatology* 19, 750 – 760.
- OLIVRY T, BERGVALL K, ATLEE B. prolonged remission after immunosuppressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology* 2004, 15, 245-252.
- OLIVRY, T. (2006). A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: superficial pemphigus. *Veterinary dermatology*, 17(5), 291-305. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2006.00540.x>
- PATERSON, S. *Manual of Skin diseases of the dog and cat*. Chapter 11. Second edition. Blackwell publishing, pp 188 – 195. 2008
- ROSENKRANTZ W. 2004. PEMPHIGUS: Current therapy. *Veterinary Dermatology* 15, 90 – 98.
- RASKIN, R.; DENICOLA, D. 2006. Cytology of Skin. <<http://www.ivis.org/proceedings/NAVC/2006/SAE/106.asp?LA=1>>.
- RADOSTITS, O.; MAYHEW, I.; HOUSTON, D. 2002. Exploración Clínica de la Piel. En: *Examen y Diagnóstico Clínico en Veterinaria*, 1ª ed. Elsevier. España. pp 214– 225.
- SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C. 2001. Immunological diseases. In: *Muller&Kirk's Small Animal Dermatology*, 6º ed. Saunders, Philadelphia, USA. pp 427 – 640
- SCOTT, D. W., MILLER, W. H., GRIFFIN, C. (2002). *Muller&Kirk's: dermatología en pequeños animales*. (pp. 251-261, 6a ed.) Buenos Aires, Argentina. Intermedica.
- SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C. 2001a. Estructura y función de la piel. In: *Muller&Kirk's Small Animal Dermatology*, 6º ed. Saunders, Philadelphia, USA. pp 2– 55.
- SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C. 2001b. Dermatohistopathology. In: *Muller&Kirk's Small Animal Dermatology*, 6º ed. Saunders, Philadelphia, USA. pp 60 - 61.
- SCOTT, D. W., MILLER, W. H., GRIFFIN, C. (2002). *Muller&Kirk's: dermatología en pequeños animales*. (pp. 251-261, 6a ed.) Buenos Aires, Argentina. Intermedica.
- SCOTT, D. 1982. Dermatologic use of glucocorticoids. Systemic and topical. *Veterinary clinics of northamerica: small animal practice*, vol 12(1): 19-32

- SWARTOUT, M. (2006). Pénfigo. En Rhodes, K. La consulta veterinaria en cinco minutos: dermatología en pequeños animales. Ciudad autónoma de Bs. As: Inter-Médica
- SHARKEY, L., MATZ, M. (2007). Maximización del valor diagnóstico de la citología en la medicina de pequeños animales. En Alison, R., Meinkoth, J. (Eds.), Clínicas Veterinarias de Norteamérica. Vol 37, N°2. España: Elsevier Masson.
- THOMPSON AW (1983).- Immunobiology of cyclosporin A - a review. 61: 147-172
- TONELLI, E. (2010). Enfermedades dermatológicas autoinmunes en Gómez, V. y col. Clínica médica de animales pequeños 2. Argentina: Royal Canin Argentina S.A.
- TATER, K. C., & OLIVRY, T. 2010. Pénfigo foliáceo en el perro y en el gato: aumentando las probabilidades de un resultado exitoso. Veterinary medicine en español, 4(5) ,5-15.
- TAKAYAMA A, BUSCH D. Pemphigus: An Autoimmune Complex in Dogs and Cats. Iowa State University Veterinarian 1991; 53 (1): 15-20.
- WHITE, S. 2000. Diagnosis of autoimmune skin disease. 4th World Congress of Veterinary Dermatology. Clinical program. Proceedings. San Francisco (CA), EUA, p. 170-172.