

Uso de la ciclosporina en el tratamiento de las fístulas perianales caninas a propósito de cuatro casos clínicos

Se describen los resultados del tratamiento con ciclosporina en cuatro casos clínicos (tres machos y una hembra) de perros Pastores Alemanes afectados de fístulas perianales. 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.

Palabras clave: Fístulas perianales. Ciclosporina. Perro.
Rev. AVEPA, 24(3):167-173, 2004

G. Machicote Goth.

Clínica Veterinaria Vilanova
Avda. González Besada 33, bajo
36620 - Vilanova de Arousa
Pontevedra



Introducción

Las enfermedades que afectan la zona anal en el perro fueron descritas por primera vez¹ en el año 1945; pero es en 1961, cuando se empiezan a observar las relaciones existentes entre los trayectos fistulosos anales y los machos de edad media de las razas Pastor Alemán y Setter Irlandés¹.

Estos trayectos fistulosos, también llamados por algunos autores anusitis, furunculosis anal, absceso anorectal o fisura perianal, son una enfermedad descrita únicamente en el perro¹, caracterizada por comunicaciones en forma de fístulas entre los tejidos subcutáneos de la zona anal y en algunas ocasiones de la mucosa rectal, con la epidermis de alrededor del ano y de la cola. A pesar de presentar mayor predisposición las razas descritas anteriormente y los machos de mediana edad, esta patología se puede observar en otras razas caninas, de diversas edades y en algunas hembras².

La sintomatología que presenta el animal afectado incluye: tenesmo, constipación, disquecia, repetidos lamidos de la zona afectada, hematoquecia y la consecuente coprofagia.

El perro afectado muestra signos de constante persecución de la zona anal, con posturas de lordosis y cambios en el carácter, consecuencia de la irritación y malestar asociado a las fístulas.

Durante muchos años se relacionó la enfermedad con diferentes teorías: infecciones en los sacos anales, defectos de conformación³, acúmulo de pequeños fecalitos en las criptas de la mucosa anal, etc.¹. A finales de los años 90 se empezó a relacionar la enfermedad con ciertas patologías inmunomediadas, del tipo de las colitis crónicas⁴, las intolerancias alimentarias y, últimamente, la enfermedad de Crohn de los seres humanos⁵.

Otros estudios confirman que enfermedades subyacentes como la babesiosis podrían afectar al sistema inmune y favorecer las fístulas perianales⁶.

La aparición de nuevas teorías sobre la etiopatogenia de la enfermedad fue acompañada de diferentes alternativas terapéuticas como la cirugía radical⁷, la criocirugía⁸, la aplicación de láser⁹, la corticoterapia y las dietas hipoalergénicas.

Recientemente, debido a la posible implicación inmunomediada, se incluyeron nuevas alternativas como la ciclosporina, el tacrolimus o la combinación de ambos¹⁰.

Desde el año 1997 en un estudio de Matews y Sukhiani¹¹, se comprobó la eficacia de la ciclosporina en la resolución de este proceso. Su efecto inmunosupresor por inhibición de la activación de los linfocitos T, confirmaría la base inmunológica de las fístulas perianales^{12,13}.

La administración conjunta de ciclosporina con ketoconazol, permite reducir la dosis de ciclosporina, minimizando sus efectos secundarios y reduciendo costes¹⁴.

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto terapéutico de la ciclosporina en casos pre-

viamente tratados mediante otras terapias medico-quirúrgicas que no habían conseguido suficiente grado de curación o que habían fracasado.

Material y métodos

A lo largo de dos años, fueron atendidos en esta consulta cuatro casos de fístulas perianales en perros. Los animales fueron tres machos y una hembra de raza Pastor Alemán con edades medias comprendidas entre los cinco y los siete años.

Los cuatro animales llevaban una media de doce meses con el problema. Dos de ellos habían sido tratados con corticoterapia tópica y sistémica y cambios de dieta, pero sin resultados satisfactorios.

Examen clínico: los cuatro animales presentaban hematoquecia con tenesmo, disquecia y actitudes posturales anómalas. Sólo variaba entre ellos el grado de afección, siendo de grave a muy grave en todos ellos. Ninguno de los animales presentaba signos de diarrea intermitente que permitiera sospechar la existencia de una colitis. El estado general de los cuatro perros era normal.

Exploración dermatológica: se observaron eritemas, excoriaciones, a veces dermatitis piotraumáticas y alopecias autoinducidas en la región perianal y en las zonas isquiáticas. En uno de los casos existía, concomitantemente, una Dermatitis Alérgica a la picadura de pulga. Por lo demás, no se apreciaron variaciones en el aspecto de las fístulas perianales a lo largo de las diferentes épocas del año, tal como se desprende del estudio de las historias clínicas de nuestros cuatro pacientes.

Aspecto de las lesiones: en la primera visita el aspecto fue similar en los cuatro casos (Figs. 1 a 4). Se observaron fístulas supurantes alrededor de todo el ano, que en uno de los perros afectaba hasta la mucosa rectal, y en otro se presentaban también en la piel ventral de la base de la cola.



Figura 1. Caso A. Estado de las fístulas en el primer día de visita..



Figura 2. Caso B. Estado de las fístulas en el primer día de visita. La fístula afecta la base de la cola.



Figura 3. Caso C. Estado de las fístulas en el primer día de visita.



Figura 4. Caso D. Estado de las fístulas en el primer día de visita. Obsérvese la fístula en una visión más de cerca.

Citología: La citología del contenido de las fístulas (abundantes neutrófilos, macrófagos y cocos intra y extra celulares) era compatible con un proceso piogranulomatoso. En todos los casos el cultivo y antibiograma del contenido reveló abundantes bacterias de origen entérico como *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* junto a estafilococos y estreptococos, que resultaron ser sensibles a las fluorquinolonas.

Análisis fecal: Los análisis evidenciaron *Dipilidium caninum* en uno de los perros.

Análisis sanguínea: El hemograma y la bioquímica sérica no revelaron nada significativo. También se realizaron pruebas de babesiosis y erlichiosis que dieron negativas.

Biopsias: En uno de los casos se realizó una biopsia del tejido afectado. La histopatología indicó la existencia de un cuadro compatible con una respuesta inflamatoria piogranulomatosa severa, con fibrosis e hidradenitis.

Tras una anamnesis y una inspección lo más completas posible, se discutió con los propietarios las probabilidades de éxito de los métodos tradicionales y las posibilidades que nos ofrecía la ciclosporina.

El protocolo de aplicación de la ciclosporina requiere un mínimo de tres meses de tratamiento. Debido al elevado coste de esta droga, uno de los propietarios optó por una terapia alternativa con enrofloxacina a 5 mgs./kg./día por vía oral y una dieta hipoalérgica casera a base de carne de pavo con patatas. Tras 25 días sin observar mejoría alguna, el propietario prefirió pasar al tratamiento con ciclosporina.

El protocolo que se siguió en los cuatro casos fue la administración de ciclosporina oral^(a) (Figura 5) a una dosis de 2,5 mgs./kg. cada 12 horas y ketoconazol^(b) a 10 mgs./kg. oral una vez al día.

Teniendo en cuenta que la ciclosporina puede provocar efectos secundarios como hipertrichosis, alopecias, vómitos, diarrea, daño renal y hepático, papilomatosis cutánea e in-

fecciones renales y fúngicas y, que el ketoconazol se asocia a vómitos, daños hepáticos y colestasis; se realizó un control cada 3 semanas mediante hemograma, bioquímica hepática y renal e inspección general.

Resultados

El aspecto de las fístulas, pasadas las **tres primeras semanas** de tratamiento (Figs. 6 a 9), había mejorado apreciablemente en los cuatro perros, aunque el tenesmo y la disquecia persistían. La analítica no presentó ninguna alteración, ni desde el punto de vista bioquímico ni del hemograma. Por lo demás, los pacientes no mostraban signos que indicasen efecto secundario alguno debido a la administración de las drogas.

A las **seis semanas** de iniciado el tratamiento, la evolución fue claramente favorable, tanto desde el punto de vista macroscópico de las fístulas, como del estado general de los perros. Los mismos comenzaron a defecar con menos molestias, sin evidenciar dolor y sin actitudes posturales antiálgicas.



Figura 6. Caso A. Evolución de las fístulas a las tres semanas de tratamiento.



Figura 5. Ciclosporina cápsulas de 100 miligramos.



Figura 7. Caso B. Evolución de las fístulas a las tres semanas de tratamiento.

(a) Sandimmun Neoral®, cápsulas de 100 mgs. Novartis
(b) Pantungo®, comprimidos de 200 mgs. Esteve



Figura 8. Caso C. Evolución de las fistulas a las tres semanas de tratamiento.



Figura 9. Caso D. Evolución de las fistulas a las tres semanas de tratamiento. Persiste un cierto prolapso de la mucosa rectal.

El estado general del manto había mejorado sustancialmente, observándose un pelaje lustroso y habiendo desaparecido los eritemas, excoriaciones y dermatitis piotraumáticas de la zona perianal.

La única hembra tratada empezó con problemas gastrointestinales y anorexia a partir de la quinta semana. Al confirmar que su analítica estaba completamente normal se decidió bajar la dosis de ciclosporina a 1,5 mgs./kgs./12 hs^(c).

En la tercera visita, a las **9 semanas**, la evolución de los casos seguía claramente positiva, con las fistulas anales en plena cicatrización (Fig. 10). Al tacto rectal, uno de los perros presentaba cierta estenosis y en otro se observaba un ligero prolapso de mucosa rectal. Por otra parte, las analíticas se mantenían normales.

La hembra seguía presentando una leve anorexia, según el propietario, a pesar que su aspecto y peso eran óptimos. Ante la insistencia del dueño, y sin estar totalmente curada, nos vimos obligados a suspender el tratamiento en la perra y continuarlo con tacrolimus tópico^(d) (foto Figura 16).



Figura 10. Caso A. Evolución de las fistulas a las nueve semanas de tratamiento.

A las **doce semanas** (Figs. 11 a 14) el aspecto de los tres machos era muy bueno, sin incidencias analíticas, sistémicas ni dermatológicas. Uno de ellos mantuvo el leve prolapso de mucosa (Fig. 14) y los tres defecaban perfectamente.

La hembra no se presentó a la consulta, por lo que decidimos ir a visitarla a su domicilio, y para nuestra satisfacción comprobamos que el tacrolimus había mantenido el proceso de curación de las fistulas, aunque las criptas del final del recto y ano persistían algo hiperplásicas y congestionadas.

A partir de las doce semanas se continuó el tratamiento de dos machos con ciclosporina, a la misma dosis, pero en días alternos durante un mes, para al final, suspender el tratamiento. Al tercer macho se le suspendió el tratamiento por imperativo de los propietarios.

Transcurridos diez meses hasta la fecha, las fistulas no han recidivado, incluida la hembra que sigue recibiendo tratamiento tópico con tacrolimus cada dos o tres días. Los perros presentan un estado general muy bueno, con el carácter general y la forma de defecar normales.



Figura 11. Caso A. Evolución de las fistulas a las doce semanas de tratamiento.

(c)Sandimmun Neoral® caps. de 25 mgs. Novartis
(d)Protopic®, pomada al 0,1% o 0,03%, lab. Fujisawa GMB



Figura 12. Caso B. Evolución de las fístulas a las doce semanas de tratamiento.



Figura 13. Caso C. Evolución de las fístulas a las doce semanas de tratamiento.



Figura 14. Caso D. Evolución de las fístulas a las doce semanas de tratamiento.

Discusión

El tratamiento con ciclosporina surgió como consecuencia de los escasos resultados obtenidos con las diferentes técnicas quirúrgicas y los tratamientos médicos recomendados.

Esta patología anal no es muy frecuente, ni suele ser tan grave en todos los casos. Algunas veces se presenta solo con una o dos fístulas que se pueden solucionar mediante fulguración o la exéresis de la zona afectada. Pero en los casos más graves, donde se afectan áreas de 360° alrededor del ano, es preciso aplicar una cirugía muy radical (Fig. 15), teniendo mucho cuidado en respetar al máximo el esfínter y la función anal¹. Todos los autores coinciden en que es fundamental realizar la extirpación de los sacos anales^{1,7,15}, relacionando a estos en los orígenes de las fístulas.

Nuestra experiencia en esta cirugía no ha sido del todo satisfactoria en los casos graves, ya que hemos tenido problemas de estenosis por fibrosis cicatrizal con la consecuente disquecia que nos obligaba a utilizar, de por vida, laxantes del tipo del plantago ovata^(e) a dosis muy variable según la necesidad.

Según trabajos publicados, el láser⁸ y la criocirugía⁹, han sido bastante satisfactorios como tratamiento en algunos casos no muy graves, como única opción, y en casos más avanzados, con terapia previa de antiinflamatorios o dietas de eliminación. En nuestro caso, por no tener experiencia ni acceso a tales técnicas, no las hemos tenido en cuenta.

A partir de los años 90, se empezó a relacionar la enfermedad con alteraciones de hipersensibilidad alimentaria y con colitis¹⁶. Esto hizo que los caminos terapéuticos a seguir se orientaran hacia las dietas hipoalergénicas y los corticosteroides⁴. Los perros tratados con este modelo terapéutico lograban una remisión casi total en cerca del 33 % de los casos y una mejoría en otro 33 %⁴.

Según nuestra experiencia, la mejoría con las dietas y la cortisona no fue evidente y, a pesar de haber cierta evolución positiva al combinar esta terapia con antibióticos, las recaídas eran inmediatas al suspender el tratamiento.



Figura 15. Cirugía radical para casos con fístulas en 360°.

Dado que la ciclosporina tiene un alto índice de respuesta (85%) y, a pesar que las recaídas pueden oscilar en el 40% al suspender el tratamiento¹¹; se decidió su utilización. Previamente se advertía a los propietarios de la probable necesidad de seguir un tratamiento de por vida, a días espaciados, a la dosis mínima efectiva. También se informó a los propietarios que podría ser necesaria una cirugía de extirpación o fulguración de fístulas con saculectomía, pero, que en cualquier caso, la técnica sería mucho más sencilla después del tratamiento médico.

El éxito de la ciclosporina como agente inmunosupresor confirmaría el origen inmunitario de la furunculosis anal. La alta incidencia de esta patología en Pastores Alemanes hace suponer que esta raza puede tener un defecto inmunológico⁶.

El estudio de niveles de anticuerpos ha demostrado que los Pastores Alemanes tienen una deficiencia relativa de inmunoglobulina A circulante y en las mucosas, lo que podría estar relacionado con el desarrollo de enteropatías de intestino delgado. La deficiencia de Ig.A podría ser importante en la furunculosis anal por la reducción de la inmunidad local de la mucosa y el aumento en la exposición a bacterias entéricas o antígenos de la dieta que podrían provocar una respuesta anormal mediada por células T e inflamación. Esto explicaría porque algunos perros con furunculosis también sufren enfermedad inflamatoria intestinal¹³. Según estudios recientes, en las enteropatías aumenta la expresión de interleukinas, de factor alfa de necrosis tumoral y del factor beta de crecimiento en biopsias intestinales, lo que indicaría disfunción de células T¹³.

La absorción de la ciclosporina en microemulsión, que es la de mayor biodisponibilidad, varía entre los diferentes individuos, lo mismo que su degradación a nivel hepático. Por esto, y en caso de disponer del laboratorio, sería recomendable monitorizar su concentración plasmática para ajustar la dosis hasta conseguir unos niveles terapéuticos de entre 240 y 400 ng/ml¹⁴.

El ketoconazol interfiere con el Citocromo P450 reduciendo la degradación de la ciclosporina y disminuyendo así la dosis a administrar¹⁴.

Tras la resolución total de las fístulas, normalmente luego de dos a cuatro meses de tratamiento, se debería reducir la dosis paulatinamente. En principio, se puede bajar la dosis a la mitad durante un mes para pasar a régimen de días alternos un mes más. Si cumplidos estos dos meses no se observa ningún tipo de fistulización se puede suspender el tratamiento y realizar revisiones periódicas.

En caso de reaparecer los síntomas de disquécia o fístulas, o no desaparecer del todo en ningún momento, la ciclosporina deberá administrarse a la dosis mínima necesaria o, en todo caso, utilizar el tacrolimus en forma tópica¹⁰. Esta última droga actúa de forma similar a la ciclosporina, bloqueando la síntesis de interleukinas por los linfocitos T.

Es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina y tiene menos efectos secundarios¹². A pesar de esto, las pruebas realizadas hasta el momento desaconsejan su uso de forma sistémica dado sus efectos secundarios. Sin embargo, la aplicación tópica del ungüento ha sido resolutoria al cabo de cuatro semanas en el 50 % de los perros tratados¹⁰.

Este ungüento resulta muy útil después de limpiar bien la zona, aplicado en capa fina una vez al día. Se suele utilizar la formulación al 0,1 %. En casos de irritación se podrá pasar a la del 0,03%.

La utilización del tacrolimus puede ser una buena opción para abaratar costes después de controlar las fístulas con la ciclosporina, ya sea como continuación del tratamiento o como terapia de mantenimiento.

Conclusión

En estos cuatro casos expuestos hemos comprobado la eficacia terapéutica de la ciclosporina frente a fístulas perianales caninas. En los cuatro casos que presentamos hemos observado unos resultados muy positivos con elevado nivel de curación. En función de estos resultados podemos decir que la ciclosporina es un tratamiento a tener muy en cuenta en las fístulas perianales como única opción o combinado con otras terapias. Su coste es elevado pero, comparando los resultados obtenidos con otros métodos terapéuticos, podemos concluir que es una opción muy válida y no siempre la más cara.

El tacrolimus puede ser otra posibilidad en casos incipientes o como terapia de continuación o mantenimiento.



Figura 16. Tacrolimus pomada al 0.1 %.

Title**Use of ciclosporine for the treatment of canine perianal fistulae: four clinical cases report****Summary**

The effectiveness of the treatment with ciclosporine on perianal fistulae in four German shepherd dogs is described. The long term evolution and the few secondary effects make of this drug a very interesting option for the treatment of this pathology.

Key words: Perianal fistulae. Ciclosporine. Dog.

Bibliografía

1. Johnston DE: Enfermedades quirúrgicas de Recto y Ano. En Douglas H. Slatter, texto de cirugía de los pequeños animales, volumen 1, Salvat Editores, S.A., 1989; 805-813.
2. Killingsworth CR, Walshaw R, Dunstan RW, Roser EJ Jr., Bacterial population and histologic changes in dogs with perianal fistula.- *Am J Vet Res.* 1988; 49(10): 1736-41.
3. Budsberg SC, Spurgeon TL, Liggit HD, Anatomic predisposition to perianal fistulae formation in the German shepherd dog, *Am J Vet Res.* 1985; 46(7): 1468-72.
4. Harkin KR, Walshaw R., Mullaney TP., Association of perianal fistula and colitis in the German shepherd dog: response to high-dose prednisone and dietary therapy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996; 32(6): 515-20.
5. Robson DC and Burton GG: Cyclosporin: applications in small animal dermatology. *Vet Derm* 2003; 14:1-9.
6. W Tarello. Babesiosis as an Underlying Factor Influencing the Severity and Duration of Perianal Fistulas in Three Dogs -Veterinary Surgeon, Castiglione del Lago, Perugia, Italy. *Revue de Medecine Veterinaire*, 2001, 152, 1.
7. Vasseur PB., Results of surgical scision of perianal fistulas in dogs, *Am Vet Med Assoc.* 1984; 185(1):60-2.
8. Budsberg SC, Robinette JD, Farrell RK., Cryotherapy performed on perianal fistulas in dogs. (Washington State University 1976-1980), *Vet Med Small Anim Clin.* 1981; 76(5): 667-9 .
9. Shelley BA., Use of the carbon dioxide laser for perianal and rectal surgery. *Vet Clin North Anim Pract.* 2002; 32(3):621-37.
10. Missegheers BS, Binninghton AG, Mathews KA, Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs. *Can Vet J.* 2000; 41 (8): 623-7.
11. Matews KA, Sukhiani HR . Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1997; 211 (10): 1249-53.
12. Davidson EB. Tacrolimus and cyclosporine: New treatments for perianal fistulas. The north American Veterinary Conference, Enero 2003. Orlando.
13. House A., Gregory SP, Expression of cytokine mRNA in canine anal furunculosis lesions. *Vet Rec* 2003; 153: 354-358.
14. Van Sluis FJ. Treatment of perianal fistulas. *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Small Animal and Exotics.* Vol 13 – 1999: 230-231.
15. Bojrab J: Técnicas actuales en cirugía de pequeños animales. En Bojrab MJ(ed.). IV Edición. Intermédica 2001; 253-262.
16. Jamieson PM, Simpson JW., Kirby BM., Else RW., Association between anal furunculosis and colitis in the dog: preliminary observations. *Small Anim Pract* 2002; 43:109-114.