



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS



**ESTUDIO DE LA EFICACIA DE TACROLIMUS 0,1% TÓPICO EN  
PERROS CON DERMATITIS ATÓPICA**

**VALENTINA SEPÚLVEDA CUELLO**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario.  
Departamento de Ciencias Clínicas.

**PROFESOR GUÍA: SONIA ANTICEVICH CÁCERES**

**SANTIAGO, CHILE**

**2013**



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS



**ESTUDIO DE LA EFICACIA DE TACROLIMUS 0,1% TÓPICO EN  
PERROS CON DERMATITIS ATÓPICA**

**VALENTINA SEPÚLVEDA CUELLO**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario.  
Departamento de Ciencias Clínicas.

NOTA FINAL: .....

		NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA	:	SONIA ANTICEVIC	.....
PROFESOR CONSEJERO:		CONSUELO BORIE	.....
PROFESOR CONSEJERO:		DANIELA IRAGÜEN	.....

**SANTIAGO, CHILE**  
2013

**MEMORIA DE TÍTULO**  
**"ESTUDIO DE LA EFICACIA DE TACROLIMUS 0,1% TÓPICO EN PERROS  
CON DERMATITIS ATÓPICA."**

**Valentina Sepúlveda Cuello\***

*\*Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile, Santiago, Chile.*

**RESUMEN**

La dermatitis atópica (DA) canina se define como una enfermedad a la piel con predisposición genética, inflamatoria y pruriginosa, con ciertas características clínicas propias de la enfermedad. Múltiples son los protocolos para tratar la enfermedad, siendo uno de ellos los inhibidores de la calcineurina como son la ciclosporina y el tacrolimus.

En este estudio aleatorio doble-ciego, se evaluó la eficacia del tratamiento con tacrolimus 0,1% (base pomada) en comparación a un placebo (base pomada sin principio activo), para el tratamiento de DA localizada. Nueve perros diagnosticados con DA y con más de una lesión localizada ingresaron al estudio. En cada paciente se trataron dos lesiones, una con tacrolimus 0,1% y la otra con el placebo por un periodo de cuatro semanas, dos veces al día. Se evaluaron las lesiones al inicio, a los 14 y 28 días, midiendo el grado de eritema, liquenificación, excoriación y alopecia autoinducida, con valores de cero a tres puntos, llegando a tener un posible total de 12 puntos por lesión. Después de las cuatro semanas de tratamiento la disminución significativa de las valoraciones de las lesiones fue tanto para el tacrolimus 0,1% ( $p=0,00035$ ) como para el placebo ( $p=0,048$ ). En los controles realizados los días 14 y 28 no se obtuvieron diferencias significativas entre las valoraciones de las lesiones de los tratamientos realizados. El porcentaje de lesiones que alcanzó el 50% de mejoría fue de un 66%, tanto para el tratamiento realizado con el tacrolimus 0,1% y como para el tratamiento con el placebo. A través de la Prueba de Fisher se concluyó que la mejoría de las lesiones no estaba asociada al tratamiento entregado ( $p=0,0012$ ). Ninguno de los perros presentó reacciones adversas a la droga en los sitios de aplicación. Los resultados de este estudio sugieren que el tacrolimus 0,1% no presenta una eficacia significativa en comparación con el placebo para el tratamiento de lesiones localizadas de DA.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica, perros, tacrolimus.

**ABSTRACT**

Canine atopic dermatitis (AD) is a genetic disorder that predisposes to inflammation and skin pruritus, with certain clinical characteristics specific to the disease. There exist multiple protocols to treat the disorder; among them are the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus.

This randomized double-blind study evaluated the effectiveness of 0.1% tacrolimus (ointment) in comparison with a placebo (ointment without active ingredient) as a treatment for localized AD. Nine dogs diagnosed with AD and more than one localized lesion participated in the study. Two lesions were treated on each dog; one with the 0.1% tacrolimus ointment and the other with the placebo ointment, twice a day for four weeks. The lesions were evaluated at day 0, 14, and 28 by measuring the degree of erythema, lichenification, excoriation, and self-induced alopecia; each were measured on a three point scale for a total of 12 points possible per lesion. After four weeks of treatment, statistically significant value reductions were seen for the 0.1% tacrolimus ( $p=0.00035$ ) and placebo ( $p=0.048$ ) treatments. When the lesions were evaluated 14 and 28 days post-treatment no significant value reductions were observed. For both the 0.1% tacrolimus and placebo treatment, 66% of the observed lesions showed at least a 50% improvement. A Fisher's Exact test revealed that the improvements were not associated with the administered treatments ( $p=0.0012$ ). None of the dogs had adverse reactions in the regions where the drug was administered. The results of this study suggest that 0.1% tacrolimus does not represent a significantly effective treatment in comparison with a placebo treatment for localized AD lesions.

**Keywords:** atopic dermatitis, dogs, tacrolimus.

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad alérgica, inflamatoria y pruriginosa, clasificada como una reacción de hipersensibilidad tipo I (Scott *et al.*, 2002) de curso crónico y cuyas características clínicas se explican por la presencia de inmunoglobulina E (IgE) que desencadena una respuesta inmune frente a alérgenos ambientales (Olivry *et al.*, 2010). Es una enfermedad de distribución mundial, que afecta al 10% de la población canina y que en frecuencia corresponde al segundo trastorno de hipersensibilidad tegumentaria (Scott *et al.*, 2002).

En la presentación de la enfermedad se ha descrito la predisposición por edad, raza y genética. La edad de presentación en los perros atópicos varía desde los cuatro meses hasta los siete años y alrededor del 70% de los perros manifiestan los primeros signos entre el primer y tercer año de edad. Una excepción a esta regla serían las razas Akita, Chow-chow, Golden Retriever y Shar pei en los que los signos de atopia podrían comenzar a los dos meses de vida, en presencia de una alta carga de alérgenos (Scott *et al.*, 2002). Las razas predispuestas son el Labrador Retriever, Golden Retriever y razas Terrier (Coatesworth, 2010). Otros estudios señalan como las razas más afectadas al Boxer, West Highland White Terrier, Ovejero Alemán, Fox Terrier, Cocker Spaniel, Golden Retriever, Yorkshire, Chihuahua, Bulldog Inglés, entre otros (Sousa y Marsella, 2001). Los perros con predisposición genética presentan un defecto en la barrera epidermal frente a la presencia de alérgenos, lo que induce a la formación de IgE alérgenospecífica, favoreciendo la presentación de la enfermedad. En esta enfermedad no se ha descrito predisposición por sexo (Scott *et al.*, 2002).

La teoría actual de la patogénesis de la DA canina se puede resumir en que durante la etapa aguda de la enfermedad, ciertos defectos en la barrera epidermal facilitarían el contacto de los alérgenos ambientales, y posiblemente microbianos, con las células inmunes epidermales. Las células epidermales presentadoras de antígenos capturan alérgenos con la IgE alérgenospecífica, este conjunto migra a la dermis y a los linfonodos regionales. Productos microbianos y mediadores inflamatorios activan queratinocitos, que a su vez, liberan más quimioquinas y citoquinas. Los mastocitos dérmicos recubiertos por IgE liberan histaminas, proteasas, quimioquinas y citoquinas al contacto con los alérgenos. Hay un influjo temprano de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T (LT) alérgenospecífico y células dendríticas dermales. Los eosinófilos se degranulan y

liberan proteínas que inducen daño dérmico y epidérmico. Los LT helper-2 (LTh2) liberan citoquinas que promueven la síntesis de IgE y la sobrevivencia de eosinófilos. Hay un ciclo continuo de liberación de quimioquinas que lleva al influjo y activación de leucocitos y a la liberación adicional de mediadores pro-inflamatorios. La falla para regular los mecanismos pro-inflamatorios es seguida por la inflamación cutánea autoperpetuante (Olivry *et al.*, 2010).

Los signos clínicos iniciales pueden ser estacionales o no estacionales. El 80% de los perros manifiestan los primeros signos de la enfermedad en primavera y verano, mientras que, alrededor de un 20% comienza en invierno. Sin embargo, cuando la enfermedad ya es de curso crónico, la signología se presenta en cualquier época del año (Scott *et al.*, 2002). En la DA el signo clínico más evidente es el prurito, sumado a las lesiones secundarias que resultan del autotrauma (Zur *et al.*, 2002). Las principales lesiones secundarias son alopecia autoinducida, tinción salival, excoriaciones, pelo seco y opaco, hiperpigmentación, liquenificación y descamación (Griffin y DeBoer, 2001). Son frecuentes las otitis externas, conjuntivitis y pododermatitis bacterianas, pioderma secundario, dermatitis piotraumática, seborrea e hiperhidrosis (Griffin y DeBoer, 2001; Frasier *et al.*, 2008).

Para diagnosticar la DA se necesita hacer una correcta anamnesis e identificar los signos clínicos típicos de la enfermedad, con la consecuente eliminación de otras condiciones similares a ella (Olivry *et al.*, 2010). La medición de IgE alergenoespecífica o la realización de pruebas intradérmicas arrojan frecuentemente resultados falsos positivos, por lo que la especificidad diagnóstica de estas pruebas se ve marcadamente reducida (Olivry *et al.*, 2010)

Actualmente existen diferentes herramientas terapéuticas para el tratamiento de la DA. La disminución del contacto con alergenos se logra a través de un adecuado control de pulgas, dietas de exclusión y baños con champús emolientes. El uso de antimicrobianos y antifúngicos ayudan a controlar la colonización secundaria de patógenos como *Staphylococcus intermedius* y *Malassezia pachydermatis* (Olivry y Sousa, 2001). La inmunoterapia inmunoespecífica requiere de repetidas inyecciones intradérmicas y toma meses para que haya una mejoría clínica visible (Marsella, 2006). Los agentes antiinflamatorios esteroidales como los glucocorticoides orales (prednisona y prednisolona) y tópicos (triamcinolona e hidrocortisona), son de elección para el control del prurito.

También se han utilizado agentes antiinflamatorios no esteroideos como el misoprostol, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de leucotrienos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y capsaicina e inhibidores de la calcineurina como son la ciclosporina y el tacrolimus, siendo estos últimos utilizados para controlar la respuesta inmune frente a los alérgenos ambientales. Se ha evidenciado una escasa eficacia de la ciclosporina tópica debido a la baja capacidad de atravesar la piel (Marsella y Olivry, 2001).

El tacrolimus es un macrólido inmunomodulador sintetizado por el hongo *Streptomyces tsukubaensis* (Bensignor y Olivry, 2005). Es un inhibidor local de la calcineurina con excelente perfil de seguridad y eficacia (Marsella, 2005). Inhibe la habilidad de la calcineurina de desfosforilar la transcripción del factor requerido para la transcripción de los genes para Interleuquina 2 e Interleuquina 4 (IL-2 e IL-4) (Marsella y Nicklin, 2002). En estudios en humanos se ha evidenciado que el tacrolimus es seguro y eficaz para el tratamiento tópico a corto plazo de la DA moderada a grave. También se describe que el tacrolimus 0,1% puede ser más efectivo que un corticoesteroide débil como la hidrocortisona al 1% e igual de efectivo que un corticoesteroide más potente como es el butirato de hidrocortisona (Williams, 2008). Además, no es atrofogénico y no aumenta el riesgo de contraer una infección cutánea. En medicina veterinaria, se ha utilizado con éxito, así se ha demostrado en los trabajos realizados por Marsella *et al.* (2004) donde tacrolimus 0,1% disminuyó significativamente la severidad de los signos en comparación a un placebo (vaselina) y por Bensignor y Olivry (2005) donde el 75% de las lesiones tratadas con tacrolimus 0,1% llegaron por sobre un 50% de mejoría. Tiene un alto margen de seguridad, esto se demostró en estudios realizados en perros, donde los niveles de toxicidad (20 ng/ml) fueron alcanzados en dos ocasiones, sin embargo, no hubo cambios en el examen clínico, ni el hemograma o perfil bioquímico de los pacientes tratados (Marsella y Nicklin, 2002; Marsella *et al.*, 2004). De esta manera se ha sugerido para el tratamiento tópico de la DA canina a una dosis equivalente de 0,3 mg/kg. El fármaco se concentra en gran medida en la piel y la absorción sistémica es autolimitante por su alto peso molecular (822,05 Da) (Bos, 2003; Kelley *et al.*, 2010). Dentro de los efectos adversos del uso tópico del tacrolimus en humanos, se describe una sensación transitoria de ardor u hormigueo en el lugar de la aplicación, la cual rara vez justifica la interrupción de la terapia y por lo general, resuelve sin tratamiento en pocos días. En

perros también se ha reportado la presentación de reacciones adversas, la que se describe como un aumento de lamido en la zona de aplicación (Kelley *et al.*, 2010).

Las investigaciones en medicina veterinaria a nivel internacional con el uso de esta droga, han demostrado una mejoría clínica en el eritema y prurito de los sujetos atópicos, con mayor eficacia si es aplicado en lesiones localizadas (60% de mejoría) en comparación a su aplicación en lesiones generalizadas (24% de mejoría) y sin producción de reacciones adversas (Bensignor y Olivry, 2005).

En la actualidad no existen publicaciones sobre el uso del tacrolimus en Chile e internacionalmente son pocos los estudios de este medicamento en la DA canina (Marsella y Nicklin, 2002; Marsella *et al.*, 2004; Bensignor y Olivry, 2005). En base a la información publicada, la terapia con tacrolimus en pacientes con DA localizada favorecería la regresión de las lesiones (Marsella *et al.*, 2004; Bensignor y Olivry, 2005). Por lo antes mencionado, este estudio pretende determinar la eficacia de una terapia local con tacrolimus 0,1% base pomada en perros que cursan con DA.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### *Animales*

Se incluyeron en el estudio nueve perros sin distinción de edad, sexo o raza, con diagnóstico de DA realizado por un médico veterinario especialista. Para el diagnóstico se consideró la anamnesis, signos clínicos como eritema o enrojecimiento de la piel, excoriación o heridas por lamido o rasquido, alopecia o pérdida de pelo y liquenificación o engrosamiento de la piel, y la exclusión de otras patologías como dermatitis alérgica a la picadura de pulgas, alergia alimentaria, sarna sarcóptica e infecciones cutáneas bacterianas y producidas por levaduras. Los animales debían presentar más de una lesión localizada compatible con DA, es decir lesiones alopécicas, eritematosas, con excoriaciones y/o liquenificación.

Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico de DA que habían recibido tratamiento con glucocorticoides orales o parenterales tres o seis semanas, respectivamente. También se excluyeron, aquellos que habían recibido terapia antihistamínica hace menos de dos semanas, ciclosporina oral hace menos de un mes o terapia tópica con ciclosporina hace menos de tres días.

Al momento de la inclusión de cada paciente, los propietarios fueron informados de los objetivos del estudio y de los protocolos a seguir, lo que quedó registrado en una carta de consentimiento informado (Anexo 1).

### *Diseño experimental*

Se diseñó un estudio aleatorio doble ciego, donde cada paciente fue su propio control en cada evaluación realizada a los días 0, 14 y 28. Se asignó, en forma aleatoria, los tratamientos correspondientes a cada lesión de los perros. Se dispuso de dos formulaciones: Tacrolimus 0,1% base pomada y una formulación placebo sin el principio activo en base pomada (vaselina sólida), ambos proporcionados por Farmacias Ahumada S.A. Cada frasco se rotuló con las letras "A" (tacrolimus 0,1%) o "B" (placebo) dependiendo de los tratamientos elegidos al azar para cada lesión. La única diferencia entre los frascos que contenían las formulaciones correspondió al rótulo.

La similitud de las lesiones seleccionadas en un mismo animal se basaron en: tamaño (aproximadamente de 5 centímetros de diámetro), presencia de eritema, liquenificación, excoriación o alopecia, como signos clínicos y la distancia mínima entre lesiones fue de 30 centímetros. Cada lesión se identificó con las letras "A" y "B", las que fueron registradas en el dermatograma de lesiones de cada perro.

A cada propietario se le entregó un frasco "A" y "B", se le instruyó aplicar una cantidad de medicamento que no superara un tercio de la punta de su dedo en cada lesión, según lo indicado en el dermatograma. Se aplicó una vez cada 12 horas por 28 días consecutivos, con guantes desechables para evitar la contaminación cruzada de las pomadas, masajeando la lesión por un minuto y evitando que el perro se lamiera por 15 minutos, de manera de asegurar la absorción del medicamento.

### *Evaluación de las lesiones durante el tratamiento*

Los pacientes fueron citados a control los días 14 y 28 de iniciado el tratamiento. La valoración de las lesiones incluyó la presencia de los signos clínicos eritema, excoriación, alopecia autoinducida y liquenificación. A cada lesión se le asignó un puntaje de 0 a 3 para cada signo clínico, donde 0= no presenta signo; 1= presenta el signo en forma leve; 2= presenta el signo en forma moderada; 3= presenta el signo en forma grave (Marsella *et al.*, 2004), por lo que cada lesión podía tener un mínimo de 0 y un máximo de 12 puntos en total. Esta valoración consideró el puntaje total de la lesión ya



que, de esta manera se podía evaluar si habían diferencias significativas tanto en el día 0, al día 14 y al día 28. La valoración de las lesiones fue realizada por el médico veterinario tratante en los días 0 (inicio de tratamiento), 14 y 28. Los puntajes se registraron en una ficha para cada paciente.

#### *Análisis estadístico*

Los datos se analizaron mediante pruebas no paramétricas. Se utilizó la prueba de Friedman para definir diferencias entre las valoraciones de las lesiones entre el día 0 y cada control los días 14 y 28. Para comparar las valoraciones de las lesiones tratadas con tacrolimus 0,1% y el placebo los días 14 y 28 se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se desarrolló una tabla de contingencia de 2x2 para identificar si había un 50% de mejoría al finalizar el tratamiento, en las lesiones tratadas con tacrolimus 0,1% y las tratadas con placebo, correspondiendo este valor el éxito de la terapia (Bensignor y Olivry, 2005). A través de la tabla se realizó la prueba de Fisher para comprobar si la mejoría de las lesiones estuvo asociada al tratamiento con tacrolimus. Se consideraron diferencias cuando  $p \leq 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Ninguno de los pacientes tratados con la pomada con tacrolimus 0,1% ni con el placebo, presentó reacciones adversas, tal como, un exceso de lamido posterior a la aplicación de los productos.

El estudio se realizó con cinco hembras y cuatro machos de los cuales siete eran de raza pura y dos mestizos. La edad promedio de los perros al momento del diagnóstico de DA fue de  $2,9 \pm 1,8$  años.

#### *Evaluación de la terapia con tacrolimus 0,1%*

En la Tabla 1 se presentan las valoraciones de las lesiones de cada paciente al inicio del tratamiento (día 0), primer control (día 14) y segundo control (día 28). Al comparar la valoración de ambos controles con el día 0, se evidenció diferencias significativas para el tratamiento con tacrolimus 0,1% y con placebo ( $p = 0,00035$  y  $p = 0,048$ , respectivamente), indicando que en ambos tratamientos se presentó mejorías significativas de la lesión tratada (prueba de Friedman).

**Tabla 1.** Valoración de las lesiones de cada paciente con DA durante el tratamiento con tacrolimus 0,1% y placebo los días 0, 14 y 28.

Identificación del paciente	Tacrolimus 0,1%			Placebo		
	Día 0	Día 14	Día 28	Día 0	Día 14	Día 28
1	11	2	2	8	4	1
2	10	2	4	9	1	6
3	9	7	5	7	7	7
4	9	3	3	8	4	3
5	12	9	3	12	9	3
6	8	6	5	5	5	2
7	11	4	1	7	6	10
8	6	6	1	6	4	0
9	4	2	2	2	5	0

En la Tabla 2 se presenta las valoraciones de la lesiones de cada paciente para ambos tratamientos en los días 14 y 28. Además, se presentan las respectivas diferencias y rangos en ambos controles. Se obtiene como resultado una suma de rango (T) de 19 para el primer control y 16 para el segundo control, lo que permite concluir que no existen diferencias entre ambos tratamientos en los controles realizados.

**Tabla 2.** Valoración de las lesiones de cada paciente con DA durante el tratamiento con tacrolimus 0,1 % y placebo en los días 14 y 28.

Identificación del paciente	Día 14				Día 28			
	Tacrolimus 0,1%	Placebo	Diferencia	Rango	Tacrolimus 0,1%	Placebo	Diferencia	Rango
1	2	4	2	5	2	1	-1	-1,5
2	2	1	-1	-2	4	6	2	4
3	7	7	0		5	7	2	4
4	3	4	1	2	3	3	0	
5	9	0	-9	-8	3	0	-3	-6,5
6	6	5	-1	-2	5	2	-3	-6,5
7	4	6	2	5	1	10	9	8
8	6	4	-2	-5	1	0	-1	-1,5
9	2	5	3	7	2	0	-2	-4
<b>Suma de los rangos + = 19</b>					<b>Suma de los rangos + = 16</b>			

\*Se presentan las respectivas diferencias, rangos y la suma de los valores positivos (Prueba de Wilcoxon).

En la Tabla 3 se presenta la cantidad de lesiones que alcanzaron sobre un 50% de mejoría (éxito de la terapia) en comparación con las que no lograron este porcentaje al finalizar los tratamientos. A través de ésta se realizó la prueba de Fisher que tuvo como resultado un  $p=0,0012$  por lo que se rechaza la hipótesis nula concluyendo que no existe asociación entre el tratamiento dado y la mejoría de las lesiones.

**Tabla 3.** Número de lesiones mayores y menores a un 50% tratadas con tacrolimus 0,1% y placebo en el día 28.

	> 50% reducción valoración lesiones	< 50% reducción valoración de las lesiones	Total
Tacrolimus 0,1%	6	3	9
Placebo	6	3	9
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>18</b>

## DISCUSIÓN

En este ensayo doble ciego se evaluó la eficacia del tacrolimus 0,1% en comparación con un placebo, ambos en base pomada, para el tratamiento de lesiones localizadas en DA canina. Se trataron dos lesiones en un mismo perro y al mismo tiempo, una con tacrolimus 0,1% y la otra con placebo. Esto se realizó de esta manera, debido a que en un estudio de similar característica ya había sido efectuado de la misma forma y se comprobó que el tacrolimus 0,1% actuaba de manera local, ya que las lesiones tratadas con placebo no tuvieron mejoría significativa, como sí las tuvo las lesiones tratadas con tacrolimus 0,1%, por lo que se pudo concluir que no hay efecto de la droga circulante a nivel sistémico. Esto es debido a que la absorción del tacrolimus es autolimitante debido a su alto peso molecular (Bos, 2003; Kelley *et al.*, 2010).

En ausencia de pruebas objetivas adecuadas para evaluar la eficacia de los medicamentos y de acuerdo a lo realizado por Marsella y Nicklin (2002), Marsella *et al.* (2004) y Bensignor y Olivry (2005), en este estudio se evaluó un "endpoint", que en este caso fue la evolución de los signos clínicos identificados en la patología tales como el eritema, la excoriación, la alopecia autoinducida y la liquenificación. No se ocuparon pruebas de laboratorio como la medición de IgE alergenoespecífica o la realización de pruebas intradérmicas debido a que arrojan frecuentemente resultados falsos positivos, por lo que la especificidad diagnóstica de estas pruebas es marcadamente reducida (Olivry *et al.*, 2010)

En el presente estudio hubo una disminución significativa en las valoraciones de las lesiones entre el día 0 y 28 para el tratamiento con tacrolimus 0,1%. Resultados similares al presente estudio clínico se obtuvieron por Marsella *et al.* (2004) donde las valoraciones de las lesiones disminuyeron significativamente con el uso de tacrolimus 0,1% base pomada. De la misma forma este investigador, al analizar el nivel del prurito señalado por los dueños, las valoraciones para el tratamiento con tacrolimus 0,1% comenzaron a disminuir a partir de la segunda semana, a la tercera la disminución de las valoraciones fueron significativas. Un año después Bensignor y Olivry (2005) describieron dentro de sus resultados una disminución significativa de las valoraciones de las lesiones entre el inicio y el final del tratamiento con tacrolimus 0,1%.

Del mismo modo, en este ensayo se evidenció una disminución significativa en las valoraciones de las lesiones entre el inicio y final del tratamiento para el placebo, lo que difiere de los estudios realizados con anterioridad a este, donde no se obtuvieron diferencias significativas al finalizar el tratamiento con el placebo (Marsella *et al.*, 2004; Bensignor y Olivry, 2005). Es importante mencionar que el placebo utilizado en este trabajo fue el mismo utilizado por los investigadores antes mencionados, el cual era, vaselina sólida.

Con respecto a los porcentajes de disminución de los valores de las lesiones, un 66% de las valoraciones superó el 50% de mejoría en relación al estado inicial de la lesión (día 0, inicio del tratamiento) para el tratamiento con tacrolimus 0,1% y el mismo porcentaje se obtuvo para las lesiones tratadas con el placebo. Es importante mencionar que Bensignor y Olivry (2005) realizaron un estudio de seis semanas con el uso del tacrolimus 0,1%, al finalizar el trabajo se observó que el porcentaje de lesiones que alcanzó por sobre un 50% de disminución en su valoración fue de un 75%, a diferencia de las lesiones tratadas con placebo que ninguna alcanzó por sobre el 50% de mejoría. Sin embargo, estos autores obtuvieron que a la cuarta semana de tratamiento recién se llegó a un 55% de mejoría en las lesiones tratadas con tacrolimus, por lo que se entiende que se necesita un mayor tiempo de tratamiento para alcanzar mayores porcentajes de mejoría. En el trabajo de Marsella *et al.* (2004) no se alcanzaron los mismos porcentajes de mejoría, si se llegó a un 58% de las lesiones tratadas con tacrolimus y el 25% con el placebo a la cuarta semana de tratamiento. El placebo utilizado fue vaselina sólida y aunque las valoraciones de las lesiones no disminuyeron significativamente con el placebo, si hubo un porcentaje de reducción en los valores con el uso de este. La literatura señala que la mejoría observada con el placebo podría estar asociada, al menos parcialmente, al contenido lipídico de la vaselina, el cual actúa como diluyente y solvente, pero en especial como emoliente. Los lípidos tienen la habilidad de formar una capa en la superficie del estrato corneo, lo cual inhibe la evaporación del agua, dando suavidad y efecto humectante (Burns *et al.*, 2010).

Para finalizar, en este estudio no se evaluó la seguridad en el uso del tacrolimus 0,1%. Sin embargo, en cada control se realizó el examen clínico a cada paciente y no se encontró ningún hallazgo fuera de lo normal. De la misma manera se preguntó a los dueños si sus mascotas presentaron algún efecto adverso a la droga, tal como exceso de

lamido o irritación de la zona tratada y no se presentó ninguno en los perros. En el estudio realizado por Bensignor y Olivry (2005), en cinco de 15 perros se observó la presencia de signos adversos en el sitio de aplicación. Sin embargo, ninguno de los animales fue retirado del estudio y la indicación fue que se siguiera administrando la droga hasta que estos efectos cesaran. Estudios anteriores midieron si la droga llegaba a niveles tóxicos sanguíneos (20 ng/ml). De esta manera, Marsella y Nicklin (2002) llegaron a un nivel máximo de 4,5 ng/ml a la cuarta semana de tratamiento, 2 horas posterior a la aplicación, hubo dos perros que superaron los niveles tóxicos sanguíneos, sin embargo, ninguno de estos animales presentaron reacciones adversas o cambios negativos al examen clínico. Marsella *et al.* (2004) alcanzó un nivel máximo de concentración de 0,84 ng/ml a la cuarta semana, 4 horas posterior a la aplicación. En ninguno de los perros de los estudios mencionados anteriormente se presentaron cambios en el hemograma y perfil bioquímico posterior a la aplicación tópica del tacrolimus.

A la luz de los resultados, en esta experiencia se podría sugerir que ha futuro nuevos estudios consideren la utilización de drogas (tacrolimus) con certificaciones de calidad o de concentración y que el placebo se tenga claro lo que es y su procedencia. De esta manera, se puede objetivar el estudio usando un producto que tenga la certeza de su contenido a cabalidad. Además, se recomienda realizar el estudio por un periodo de tiempo no menor de 6 semanas, debido a que, se alcanzarían mayores porcentajes de mejorías para el uso del tacrolimus (Bensignor y Olivry, 2005) y probablemente las mejorías para el placebo se mantendrían o disminuirían.

## **CONCLUSIÓN**

Los resultados de este estudio no demuestran la eficacia del tacrolimus 0,1% por sobre el placebo para el tratamiento de lesiones localizadas de DA en perros.

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a mi familia y amigos por el apoyo incondicional durante mi carrera. En especial a Gisselle Olivares, por que sin su compañía todo este proceso hubiera sido diferente. Agradecer a la Dra. Sonia Anticevic por todo el cariño y enseñanzas durante estos años. A mis profesores correctores por sus consejos. Agradecer a Farmacias Ahumada S.A. por facilitarme el tratamiento para este estudio. Finalmente, a Manuel Lizama por darme la motivación que necesitaba para terminar este ciclo.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**BENSIGNOR, E.; OLIVRY, T.** 2005. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: A blinded randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology*. 16: 52-60.

**BOS, J.** 2003. Non-steroidal topical immunomodulators provide skin-selective, self-limiting treatment in atopic dermatitis. *European Journal of Dermatology*. 13: 455-461.

**BURNS, T.; BREATHNACH, S.; COX, N.; GRIFFITHS, C.** 2010. Topical Therapy. In; *Rook's Textbook of dermatology 8ª Edición*. Balckwell Publishing Ltd. Oxford, UK. pp. 73.1–73.52.

**COATESWORTH, J.** 2010. Canine Atopic Dermatitis. *United Kingdom Veterinary*, 15: 1-3.

**FRASIER, M.; MC NEIL, P.; GIRLING, S.** 2008. Prediction of future development of canine atopic dermatitis based on examination of clinical history. *Journal of Small Animal Practice*. 49: 128-132.

**GRIFFIN, C.; DEBOER, D.** 2001. The ACDV Task Force on Canine Atopic Dermatitis: (XIV): Clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 81: 255-269.

**KELLEY, L.; FLYNN-LURIE, A.; HOUSE, R.; SIMPSON, A.; MARSELLA, R.** 2010. Safety and tolerability of 0,1% tacrolimus solution applied to the external ear canals of atopic beagle dogs without otitis. *Veterinary Dermatology*. 21: 554–565.

**MARSELLA, R.; OLIVRY, T.** 2001. The ACDV Task Force on Canine Atopic Dermatitis: (XXII): Nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 81: 331-345.

**MARSELLA, R.; NICKLIN, C.** 2002. Investigation on the use of 0,3% tacrolimus lotion for canine atopic dermatitis: A pilot study. *Veterinary Dermatology*. 13: 203-210.

**MARSELLA, R.; NICKLIN, C.; SAGLIO, S.; LOPEZ, J.** 2004. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0,1% tacrolimus ointment (Protopic®) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology*. 15: 294-303.



**MARSELLA, R.** 2005. Calcineurin inhibitors: A novel approach to canine atópica dermatitis. *Journal American Animal Hospital Association*. 41:92-97.

**MARSELLA, R.** 2006. Atopy: New targets and new therapies. *Veterinary Clinic Small Practice*. 36: 161-174.

**OLIVRY, T.; SOUSA C.** 2001. The ACDV Task Force on Canine Atopic Dermatitis: (XIX): General principles of therapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 81: 311-316.

**OLIVRY, T.; DEBOER, D.; FAVROT, C.; JACKSON, H.; MUELLER, R.; NUTTALL, T.; PRÉLAUD, P.** 2010. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 21: 233-248.

**SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C.** 2002. Sistema inmunitario cutáneo y dermatosis alérgicas. In; *Mueller & Kirk Dermatología en Pequeños Animales 6ª Edición*. Intermédica. Buenos Aires, Argentina. pp. 568-702.

**SOUSA, C.; MARSELLA, R.** 2001. The ACDV task force on canine atopic dermatitis (II): Genetic factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 81: 153-157.

**WILLIAMS, H.** 2008. *Evidence-based Dermatology*. Williams, H; Bigby, M; Diepgen, T; Herxheimer, A; Naldi, L; Rzany, B. 2º edición. Blackwell publishing. Massachusetts, USA. Pp (139-141).

**ZUR, G.; IHRKE, P.; WHITE, S.; KASS, P.** 2002. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology*. 13: 89-102.

ANEXO 1



**Universidad de Chile**  
**Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias**  
**Departamento de Ciencias Clínicas**

**Carta de Autorización y Compromiso**

Fecha.....  
Yo.....  
Rut.....  
Domicilio.....  
Teléfono.....  
Nombre de Mascota..... Raza.....Color.....  
Edad.....Peso.....Sexo.....

Autorizo a que mi mascota sea incluida en un estudio clínico, para la evaluación de la eficacia de Tacrolimus 0,1% como tratamiento para dermatitis atópica. Los fármacos serán formulados mediante recetario magistral y serán proporcionados por el investigador en forma gratuita en una cantidad necesaria para todo el tratamiento.

Asimismo, declaro también participar de manera voluntaria, me comprometo a administrar el tratamiento de acuerdo a los instruido por el médico veterinario tratante (ver instrucciones en la hoja adjunta) y cumplir a la asistencia a los controles requeridos por el mismo.

Se firma este documento en duplicado quedando una copia con el médico veterinario tratante y la otra en mi poder.

---

Firma Propietario

R.U.T:

---

Firma Dra. Anticevic

R.U.T: