



**Universitat  
de Lleida**



**ETSEA  
Universitat de Lleida**

# **Tratamientos tradicionales, actuales y terapias complementarias sobre el prurito en perros con dermatitis atópica**

**Doble grado en Veterinaria y Ciencia y Producción Animal**

**Trabajo Final de Grado en Veterinaria**

**Realizado por: Sara Jiménez Jusmet**

**Tutor: Francisco Javier Casas Martín**

**Departamento: Ciencia animal**

**Fecha: Lleida, Julio 2022**

# ÍNDICE

1. Resumen .....	1
2. Abstract .....	1
3. Resum .....	2
4. Introducción .....	2
5. Objetivos .....	3
6. Material y métodos .....	3
7. Estructura de la piel .....	4
8. Dermatitis atópica .....	7
8.1. Etiopatogenia .....	7
8.2. Manifestaciones clínicas .....	9
8.3. Prurito .....	10
8.4. Protocolo diagnóstico .....	12
8.4.1. Criterios de Favrot .....	13
9. Tratamiento del prurito en dermatitis atópica canina .....	14
9.1. Tratamientos clásicos o tradicionales .....	14
9.1.1. Glucocorticoides .....	14
9.1.2. Ciclosporina .....	16
9.1.3. Tacrolimus .....	17
9.1.4. Hiposensibilización .....	18
9.1.5. Antihistamínicos .....	20
9.1.6. Terapia antimicrobiana .....	20
9.1.7. Champuterapia .....	21
9.1.8. Suplementación con ácidos grasos .....	21
9.2. Tratamientos actuales y novedosos .....	22
9.2.1. Oclacitinib .....	23
9.2.2. Lokivetmab .....	24
9.3. Terapias complementarias .....	26
9.3.1. Acupuntura .....	26
9.3.2. Homeopatía .....	27
9.3.3. Fitoterapia .....	27
10. Discusión .....	28
11. Conclusiones .....	30

## **SIGLAS Y ABREVIATURAS**

- DAC: dermatitis atópica canina
- Ig: inmunoglobulina
- IL: interleucina
- Th1: célula T helper tipo 1
- Th2: célula T helper tipo 2
- JAK: Janus Quinasa
- MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos
- JAK-STAT: activador de la transcripción Janus Quinasa
- ASIT: inmunoterapia específica para alérgenos
- GC: glucocorticoides
- CsA: ciclosporina A
- ASIT: inmunoterapia específica para alérgenos
- SCIT: inmunoterapia específica para alérgenos mediante forma subcutánea
- SLIT: inmunoterapia específica para alérgenos mediante forma sublingual
- IFN- $\gamma$ : interferón gamma
- TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa
- AGE: ácidos grasos esenciales

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Número de publicaciones sobre la búsqueda de “treatment of atopic dermatitis canine” entre los años 2001 y 2022 en la base de datos PubMed .....	4
<b>Ilustración 1.</b> Anatomía de la piel, formada por tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis o subcutis .....	5
<b>Ilustración 2.</b> Clasificación de las diferentes capas de la epidermis .....	6
<b>Ilustración 3.</b> Efectos de la alteración de la barrera cutánea, el prurito, los alérgenos ambientales y los agentes infecciosos en el sistema inmunológico de perros con DA .....	8
<b>Ilustración 4.</b> Distribución habitual de las lesiones cutáneas y prurito en dermatitis atópica canina .....	10
<b>Ilustración 5.</b> Administración de inmunoterapia específica para alérgenos (ASIT) con el método sublingual (SLIT) colocando el dispensador entre los dientes .....	18

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Escala de 1 a 10 para cuantificar el grado de prurito canino de forma visual. Se basa en función de los síntomas, las secuelas y la observación del propietario .....	11
<b>Tabla 2.</b> Diagnóstico diferencial de prurito en enfermedades cutáneas en perros .....	12
<b>Tabla 3.</b> Información relevante durante la historia clínica para diagnosticar dermatitis atópica canina .....	13

## 1. RESUMEN

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad inflamatoria y pruriginosa de la piel, cada vez cobra más importancia debido al aumento progresivo de su incidencia (58% de las enfermedades de la piel). Desde hace más de 20 años los tratamientos se han basado en la inmunosupresión, hasta que se descubrió la aparición de IL-31 en la etiopatogenia de la enfermedad. El objetivo principal de esta revisión bibliográfica se basa en recopilar la información clásica, actual y complementaria sobre los tratamientos en el prurito de la DAC. Para llegar a este objetivo se ha buscado información publicada entre los años 2001 y 2022 en las bases de datos de investigación PubMed, Web of Science, Scopus, plataforma científica de AVEPA, Scielo, Google Académico y mediante consulta de libros en la biblioteca UdL. El tratamiento de DAC es complejo y se basa en fármacos antipruritogénicos. Las terapias más abusadas durante años han sido los glucocorticoides, pero se ha comprobado que los tratamientos actuales, como oclacitinib y lokivetmab, presentan un mayor efecto clínico y menos efectos adversos que los tratamientos clásicos.

**Palabras clave:** “dermatitis atópica canina”, “prurito”, “tratamientos clásicos”, “tratamientos actuales” y “terapias complementarias”.

## 2. ABSTRACT

Canine atopic dermatitis (CAD) is an inflammatory and pruritic skin disease, which is becoming increasingly important due to the progressive increase in its incidence (58% of skin diseases). For more than 20 years treatments have been based on immunosuppression, until the appearance of IL-31 in the etiopathogenesis of the disease was discovered. The main objective of this literature review is based on compiling classic, current and complementary information on treatments for pruritus in CAD. To reach this objective, information published between 2001 and 2022 has been searched in the research databases PubMed, Web of Science, Scopus, AVEPA scientific platform, Scielo, Google Scholar and by consulting books in the UdL library. The treatment of CAD is complex and is based on antipruritic drugs. The most abused therapies for years have been glucocorticoids, but current treatments, such as oclacitinib and lokivetmab, have been shown to have a greater clinical effect and fewer adverse effects than classic treatments.

**Keywords:** "canine atopic dermatitis", "pruritus", "classical treatments", "current treatments" and "complementary therapies".

### 3. RESUM

La dermatitis atòpica canina (DAC) és una malaltia inflamatòria i pruriginosa de la pell, cada vegada guanya més importància degut a l'augment progressiu de la seva incidència (58 % de les malalties de la pell). Des de fa més de 20 anys els tractaments s'han basat en la immunosupressió, fins que es va descobrir l'aparició de IL-31 en l'etiopatogènia de la malaltia. L'objectiu principal d'aquesta revisió bibliogràfica es basa en recopilar informació clàssica, actual i complementària sobre els tractaments en el prurit de la DAC. Per arribar a aquest objectiu s'ha buscat informació publicada entre els anys 2001 i 2022 en els bases de dades d'investigació PubMed, Web of Science, Scopus, plataforma científica de AVEPA, Scielo, Google Acadèmic i mitjançant la consulta de llibres en la biblioteca UdL. El tractament de la DAC és complex i es basa en fàrmacs antiprurítogènics. Les teràpies més abusades durant anys han estat els glucocorticoides, però s'ha comprovat que els tractaments actuals, com oclacitinib i lokivetmab, presenten un major efecte clínic i menys efectes adversos que els tractaments clàssics.

**Paraules clau:** “dermatitis atòpica canina”, “prurito”, “tractaments clàssics”, “tractaments actuals” i “teràpies complementàries”.

### 4. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad inflamatoria y pruriginosa de la piel, con predisposición genética y con signos clínicos característicos que se asocia a anticuerpos IgE frente a alérgenos ambientales principalmente (Halliwell, 2006; Hensel *et al.*, 2015; Ríos *et al.*, 2021). Es muy común en perros, tiene una prevalencia del 10 – 15% (Ríos *et al.*, 2021) y hasta el 58% de los perros que presentan enfermedades de piel (Santoro, 2019). La incidencia de la DAC va aumentando progresivamente, y una de las causas podría ser el agravamiento y transformación de algunos alérgenos con otros contaminantes, como es el polen adherido a plomo y otros derivados del petróleo (Machicote, 2017).

La DAC es difícil de diagnosticar debido a que presenta signos clínicos similares a otras patologías, por ejemplo, la dermatitis por reacción alérgica al alimento. Aunque presentan similitudes, el tratamiento difiere entre ambos. Es importante realizar un buen seguimiento del paciente para confirmar el diagnóstico ya que se lleva a cabo por exclusión de otras enfermedades.

A pesar de ser una enfermedad de gran peso en la dermatología veterinaria, existe la problemática de que no se conoce con exactitud su etiopatogenia. En general, los tratamientos principalmente han sido sintomáticos, concretamente antipruríticos ya que el prurito es el signo clínico más habitual y molesto para los propietarios y animales. Actualmente, hay evidencias de que la interleucina IL-31 tiene un papel fundamental en el prurito de la enfermedad, por lo que los tratamientos cada vez más se enfocan en la inhibición de dicha interleucina (Gonzales *et al.*, 2013).

El abordaje terapéutico es complejo y multimodal porque se deben tener en cuenta varios factores, entre ellos el prurito, las infecciones secundarias y la reducción de exposición a alérgenos. Antiguamente, se hacía uso de los tratamientos clásicos, como son los glucocorticoides, pero su uso conlleva a numerosos efectos secundarios. Para evitar la utilización excesiva de estos fármacos y mejorar la salud del animal, recientemente se han investigado y demostrado más eficaces y seguros nuevos tratamientos como son el oclacitinib y el lokivetmab. Por otro lado, un aspecto interesante es el uso de medicina complementaria para disminuir la dosis y frecuencia de las terapias farmacológicas.

Por ello, la siguiente revisión bibliográfica pretende aclarar la evolución de los diferentes tratamientos y las terapias complementarias para combatir el prurito en DAC, así como proporcionar la información suficiente para que los estudiantes y veterinarios puedan elegir la combinación adecuada de los distintos fármacos en función del paciente.

## **5. OBJETIVOS**

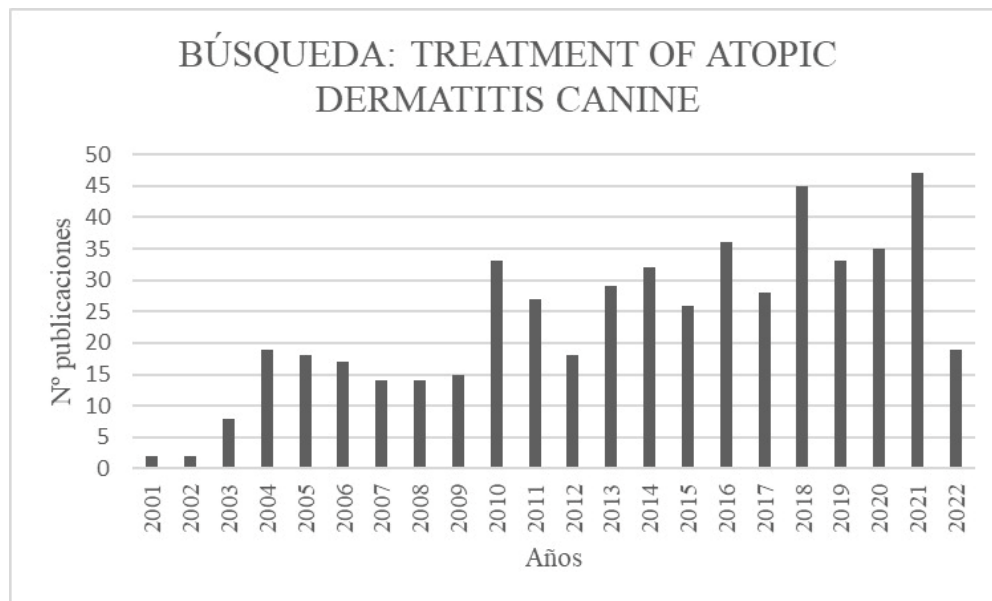
Los objetivos del siguiente trabajo bibliográfico, principalmente es realizar una revisión bibliográfica sobre el avance de los tratamientos para combatir el prurito en dermatitis atópica canina con las principales moléculas sistémicas y tópicas. En segundo lugar, realizar una breve descripción de la enfermedad y sus aspectos (etiopatogenia, signos clínicos, diagnóstico y tratamiento). Y, por último, comparar los principales métodos de tratamiento y su eficacia en el tiempo.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica con la finalidad de obtener información de la evolución de los tratamientos frente al prurito en perros con dermatitis atópica. Para llevarlo a cabo se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada entre

los años 2001 y 2022 en las bases de datos de investigación PubMed, Web of Science, Scopus, plataforma científica de AVEPA, Scielo, Google Académico y mediante consulta de libros en la biblioteca UdL.

Al inicio de la obtención de información se dividió en dos grandes bloques: dermatitis atópica y tratamientos para el prurito, que a su vez se dividió en tratamientos clásicos, tratamientos novedosos y terapias complementarias.



**Figura 1.** Número de publicaciones sobre la búsqueda de “treatment of atopic dermatitis canine” entre los años 2001 y 2022 en la base de datos PubMed. Fuente: elaboración propia.

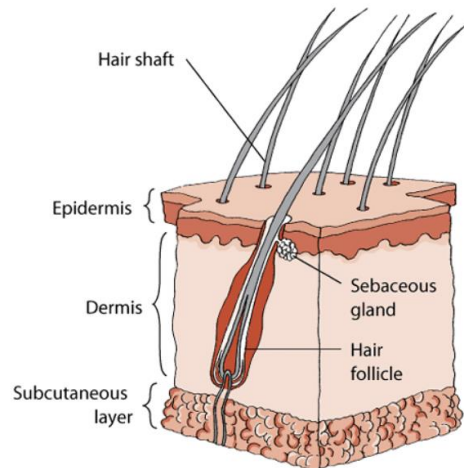
Se realizaron búsquedas de artículos en inglés y español mediante palabras clave como “treatment” and “atopic dermatitis” and “veterinary”, “current treatment” and “atopic dermatitis” and “veterinary”, “traditional treatment” and “atopic dermatitis” and “veterinary”, “alternative therapies” and “atopic dermatitis” and “veterinary”, “pruritus”, and “dog”, “atopic dermatitis” and “dog”.

## 7. ESTRUCTURA DE LA PIEL

La piel es uno de los órganos más extensos del cuerpo y está formada por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis (Ilustración 1) (Moriello, 2018). En general, la superficie cutánea de los mamíferos tiene un pH ácido que actúa como protección frente a la invasión de microorganismos (Muller & Kirk’s, 2013).



Este órgano presenta múltiples funciones, entre ellas: metabólicas, termorregulación, sensibilidad y protección. Esta última es la más importante ya que actúa como barrera entre el entorno y el medio interno, protegiendo contra la pérdida excesiva de agua e impidiendo la entrada de sustancias nocivas (Proksh *et al.*, 2009)



**Ilustración 1.** Anatomía de la piel, formada por tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis o subcutis. Fuente: Moriello, 2018.

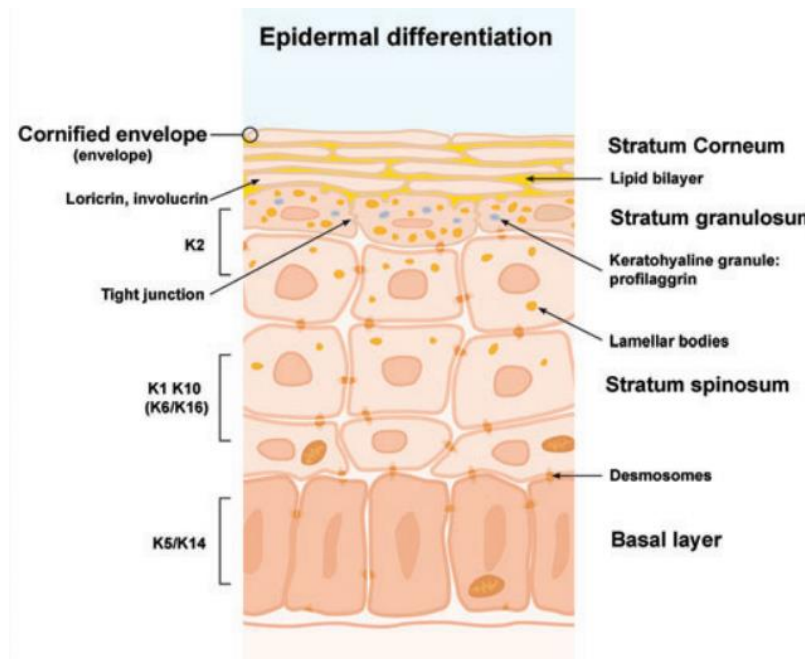
La epidermis es la capa más externa, está formada por un epitelio escamoso estratificado queratinizado. Dentro de esta capa se encuentran cuatro tipos distintos de células: queratinocitos (85%), melanocitos (5%), células de Langerhans (3-8%) y células de Merkel (2%) (Muller & Kirk's, 2013). La epidermis se clasifica en varios estratos, que se denominan, de interior a exterior (Ilustración 2): capa basal, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato córneo (Proksh *et al.*, 2009).

Los queratinocitos son células epiteliales que sintetizan la queratina de la piel y se renuevan constantemente en el proceso de queratinización. Actúa como capa protectora frente a agentes externos, y mantiene líquidos, sales y nutrientes (Moriello, 2018). Los queratinocitos sintetizan los lípidos de la barrera de permeabilidad y se liberan en los espacios intercelulares del estrato córneo. Los lípidos más importantes de este estrato son el colesterol, los ácidos grasos y las ceramidas (esfingolípidos) (Proksh *et al.*, 2009).

Los melanocitos sintetizan la melanina, que se encarga de la pigmentación de la piel y el pelo, la protección frente a la luz ultravioleta y la depuración de radicales libres (Muller & Kirk's, 2013).

Las células de Langerhans son células dendríticas, miembros del sistema monocito-macrófago y son las presentadoras de antígenos de la epidermis (Muller & Kirk's, 2013).

Las células de Merkel son células nerviosas con diversas funciones, entre ellas la regulación del flujo sanguíneo cutáneo y la producción de sudor, así como la coordinación de la proliferación de queratinocitos, y mantener y estimular la población de células madre del folículo piloso (Muller & Kirk's, 2013).



**Ilustración 2.** Clasificación de las diferentes capas de la epidermis. Fuente: Prokshc *et al.*, 2009.

La dermis es la capa intermedia de la piel, en ella se encuentran los folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Se encarga de soportar y nutrir a la epidermis (Moriello, 2018). Esta capa está compuesta por fibras insolubles (colágeno y elastina) y polímeros solubles (proteoglicanos e hialuronano), que proporcionan resistencia, elasticidad y mantienen la forma de la piel. La dermis está involucrada en la regulación de células de crecimiento, proliferación, migración y diferenciación. Por otra parte, modula la curación de heridas y la estructura y función de la epidermis (Muller & Kirk's, 2013).

La hipodermis o subcutis es la capa más profunda de la piel y está compuesta en un 90% por triglicéridos. Las principales funciones de esta capa son: (1) actuar como reserva de energía, (2) realizar la termogénesis y el aislamiento, (3) dar protección, y (4) mantener los contornos de la superficie (Muller & Kirk's, 2013).

## **8. DERMATITIS ATÓPICA**

La DAC es una enfermedad cutánea alérgica inflamatoria y pruriginosa, genéticamente predispuesta con rasgos clínicos característicos (Halliwell, 2006). En la mayoría de los casos, su desarrollo se debe a la producción de anticuerpos IgE específicos, siendo principalmente alérgenos ambientales y en menor medida los alérgenos de origen alimentario (Ríos *et al.*, 2021; Hensel *et al.*, 2015).

Es importante no confundir la DAC con dermatitis atópica intrínseca (“Atopic Like Dermatitis”) ya que esta se define como una enfermedad cutánea inflamatoria y pruriginosa de la piel con características idénticas a las observadas en DAC, pero sin la implicación demostrable de una respuesta de IgE (Halliwell, 2006; Olivry *et al.*, 2010)

La DAC el resultado de las interacciones entre la genética y factores ambientales, la barrera de la piel y disfunciones inmunológicas y neurogénicas (Proksh *et al.*, 2009). Los signos clínicos pueden ser estacionales o no, en función del tipo de alérgenos involucrados, aunque la mayoría de los perros lo sufren durante la primavera y el verano (Díaz, 2021).

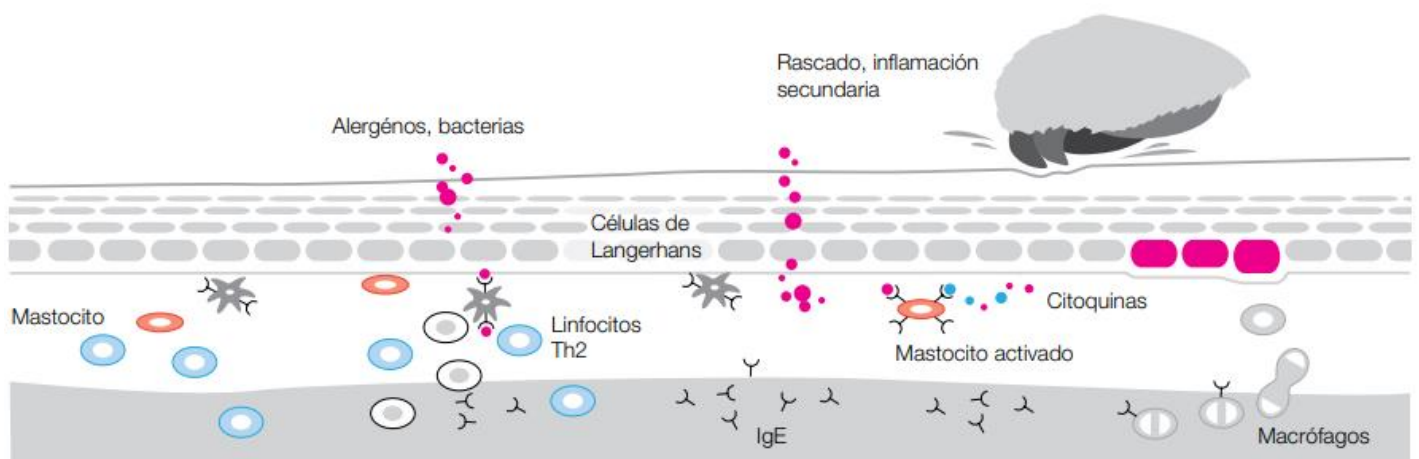
### **8.1. ETIOPATOGENIA**

La etiopatogenia de la DA es compleja y no está completamente comprendida. Antiguamente estaba asociada a reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE frente a alérgenos inhalados. En la actualidad, hay estudios que sugieren la hipótesis de que una disfunción de la barrera cutánea puede facilitar la penetración de alérgenos en las capas epidérmicas y, posteriormente, inducir la respuesta inmunitaria innata y adaptativa que causa los signos clínicos en los pacientes (Olivry *et al.*, 2010; Chermrapai *et al.*, 2018; Gedon & Muller, 2018; Marsella, 2021). La disfunción de la barrera cutánea ocurre por diversas causas, las más estudiadas indican que se debe a una mutación de la filagrina o por disminución de las proteínas de unión.

La queratina y los lípidos del estrato córneo (ej.: ceramidas) tienen un rol importante en la barrera física de la piel (Asahina & Maeda, 2016). Estudios recientes sobre DA humana han descrito que mutaciones en la filagrina, proteína asociada a la queratina, es un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad (Armengot-Carbo *et al.*, 2015). Actualmente se está estudiando la posible asociación en veterinaria con dicha proteína.

Por otro lado, las proteínas de unión estrecha (ej.: claudina, ocludina) se encargan de regular la adhesión de los queratinocitos y la permeabilidad de la piel, formando una segunda barrera física (Asahina & Maeda, 2016). Según Roussel *et al.*, 2015 existe una disminución de claudina en la piel de perros atópicos, pudiendo ser una causa de la enfermedad.

Los defectos en la epidermis facilitan la exposición de alérgenos ambientales y/o microorganismos con las células de Langerhans, produciendo a una respuesta inmune alterada (Santoro *et al.*, 2015). Los productos microbianos y los mediadores inflamatorios derivados de las células inmunes activan a los queratinocitos, que liberan más quimiocinas y citoquinas, y promueven la respuesta T helper (Th) (Marsella, 2021). Se genera una respuesta inmunitaria de tipo Th2, que produce citoquinas proinflamatorias, proalérgicas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), y pruritogénicas (IL-31), aunque también se encuentran citoquinas Th1 (IL-2 e interferón- $\gamma$ ) (Pucheu-Haston *et al.*, 2015)



**Ilustración 3.** Efectos de la alteración de la barrera cutánea, el prurito, los alérgenos ambientales y los agentes infecciosos en el sistema inmunológico de perros con DA. Fuente: Ríos *et al.*, 2021.

Las lesiones agudas se caracterizan por la presencia de linfocitos CD4+, Th2 y eosinófilos. Posteriormente se produce la liberación de IL-4 e IL-13, que tienen un papel importante en la liberación de IgE. En lesiones crónicas predominan los macrófagos y citoquinas tipo Th1, que estimulan la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$  (Gedon & Muller, 2018; Arcique & Bajwa, 2020). Por otro lado, los mastocitos dérmicos recubiertos con IgE liberan histamina, proteasas, quimiocinas y citoquinas después del contacto con alérgenos (Olivry *et al.*, 2010).

Recientemente se ha descrito el aumento de expresión génica de la interleucina-31 (IL-31), es una citoquina que tiene un papel importante en la DAC y en el prurito, y posiblemente sea específico para esta patología. En 2013, Gonzales *et al.* detectó el incremento de IL-31 en más del 50% de los perros atópicos, a diferencia de los perros con otras enfermedades inflamatorias o perros sanos.

De manera que, la DAC se produce por la combinación entre la interacción de la genética, los factores ambientales que producen respuesta inmune alterada y la disfunción de la barrera cutánea. Todo ello lleva a una alteración de la composición microbiana de la piel, ya que aumenta el pH de la piel en animales atópicos que puede deberse al metabolismo anormal de la filagrina (Marsella, 2021), produciendo principalmente un aumento de *Staphylococcus pseudointermedius* y *Malassezia pachydermatis*, que exacerban la gravedad de las lesiones y prurito (Nuttall, 2008; Pierezan *et al.*, 2016).

Un gran hándicap es la falta de estudios publicados que comparen animales atópicos frente a otra enfermedad inflamatoria para conocer realmente la información relevante para la patogénesis. La mayoría de estudios comparan individuos sanos y atópicos (Marsella, 2021).

## **8.2. MANIFESTACIÓN CLÍNICA**

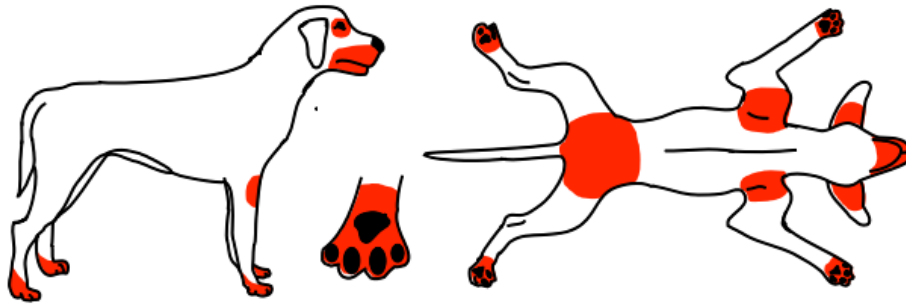
En DAC, el signo clínico más frecuente es el prurito que responde a glucocorticoides, y puede presentarse sin otras lesiones primarias (prurito *sine materia*) (Olivry *et al.*, 2010). Normalmente aparece entre los 6 meses y 6 años, aunque el 70% de los perros lo desarrollan entre 1 y 3 años de edad (Santoro, 2019).

Las lesiones cutáneas primarias, generalmente son máculas eritematosas y pápulas pequeñas. Sin embargo, la mayoría presentan lesiones secundarias a autotraumatismos, como serían las excoriaciones, alopecia autoinducida, liquenificación e hiperpigmentación (Olivry *et al.*, 2010; Machicote, 2017). Habitualmente, va acompañado de otitis externa y hay presencia de infecciones secundarias por *Staphylococcus* spp. o *Malassezia pachydermatis* (Patel & Forshyte, 2010; Machicote, 2017).

Los signos clínicos pueden ser estacionales o no estacionales, que dependiendo de los alérgenos involucrados y del entorno de la mascota se puede exacerbar (Olivry *et al.*, 2010).

La presentación clínica puede variar según los factores genéticos, la extensión de las lesiones, la cronicidad de la enfermedad e infecciones secundarias (Olivry *et al.*, 2010; Hensel *et al.*,

2015). Las zonas más afectadas en perros son la cabeza (perioral, periocular y zona interna de los pabellones auriculares sin afectación del borde auricular), axilas, área inguinal, abdomen, zona perineal y las zonas distales de las extremidades (Ilustración 4). (Olivry *et al.*, 2010; Hensel *et al.*, 2015; Santoro, 2019; Machicote, 2017)



**Ilustración 4.** Distribución habitual de las lesiones cutáneas y prurito en dermatitis atópica canina. Fuente: Hensel *et al.*, 2015.

Puede afectar a cualquier raza, pero existe una cierta predisposición por West Highland White Terrier, Labrador Retriever, Golden Retriever, Boxer, Bulldog Francés, Pastor Alemán, Sharpei, Dálmata y Jack Russell terrier (Wilhem *et al.*, 2010).

### 8.3. PRURITO

El prurito es el principal signo clínico en dermatología. Se define como una sensación cutánea que causa la necesidad urgente de rascarse, lamerse, mordisquearse, revolcarse o sacudirse (Patel & Forsythe, 2010). El prurito, junto al dolor, sirve como un sistema de alarma para defender la piel contra agentes externos, tiene como finalidad la autoprotección (Metz *et al.*, 2011).

El picor está regulado por numerosos neurotransmisores que transmiten la información entre la piel, el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunitario. El mecanismo neuronal de la sensación de prurito no se conoce completamente, pero sí se puede afirmar que las fibras conductoras de la sensación de prurito son generalmente independientes de las del dolor (Machicote, 2021). Los mediadores químicos que evocan el prurito incluyen la histamina, las catecolaminas, la acetilcolina, los neuropéptidos, las citoquinas e interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8) (Bloom, 2013). Recientemente, se descubrió que la IL-31 es una de las interleucinas principales implicadas en el prurito en perros. Esta citoquina es producida por los linfocitos Th2, y sus receptores se encuentran en células como los queratinocitos, macrófagos y

eosinófilos (Gonzales *et al.*, 2013). La IL-31 activa las vías de transducción de señales (JAK-STAT y MAPK) que conlleva a cambios biológicos en las células caninas. Los cambios incluyen quimiotaxis de células inmunes, secreción proinflamatoria de citoquinas, respuestas pruriginosas en la piel y alteración de la barrera cutánea (Fleck *et al.*, 2021).

Los perros manifiestan el prurito de forma evidente y autolesionante, por lo que se puede cuantificar de forma subjetiva en una escala visual del 1 al 10 (tabla 1). Las mascotas que presentan prurito, especialmente con DA, tienen indicado el uso de medicamentos antipruriginosos ya que afecta a la calidad de vida del animal y del propietario (Bruet *et al.*, 2022). La necesidad e intensidad del tratamiento se realiza en función del grado de prurito.

**Tabla 1.** Escala de 1 a 10 para cuantificar el grado de prurito canino de forma visual. Se basa en función de los síntomas, las secuelas y la observación del propietario. Fuente: Machicote, 2021.

<b>Grado de prurito</b>	<b>1-2</b>	<b>3-4</b>	<b>5-6</b>	<b>7-8</b>	<b>9-10</b>
<b>Síntomas</b>	Rascado eventual	Rascado frecuente	Se rasca durante gran parte del día, pero se detiene al distraerlo	Deja de comer o jugar por rascarse. Cuesta distraerlo	Rascado compulsivo a todas horas. Necesita collar isabelino
<b>Secuelas</b>	No se observan lesiones	Excoriaciones leves	Excoriaciones, zonas húmedas con intertrigo (por lamido)	Excoriaciones, dermatitis piotraumáticas, intertrigo	Autolesiones, llegando al sangrado
<b>Propietario</b>	Prurito casi imperceptible	Peor en el interior que en el exterior. Tratamiento variable, según demanda	Es difícil convivir con el animal. Necesita tratamiento, a veces tópico	Requiere tratamiento efectivo y sistémico. Propietarios con ansiedad	Tratamiento urgente con recursos combinados. Propietarios desesperados

El prurito es un signo clínico característico en otras enfermedades, lo cual complica el diagnóstico. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial del prurito en base a enfermedades cutáneas para descartarlas y obtener un diagnóstico definitivo.

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de prurito en enfermedades cutáneas en perros. Fuente: Hensel *et al.*, 2015.

<b>Enfermedades cutáneas ectoparasitarias</b>	Pulgas Sarna ( <i>Sarcoptes scabiei</i> ) Demodicosis Cheyletielosis Pediculosis Otocariasis ( <i>Otodectes cynotis</i> ) Trombiculiasis Ácaros nasales ( <i>Pneumonyssus caninum</i> )
<b>Infecciones cutáneas microbianas</b>	Pioderma Estafilocócica Dermatitis por Malassezia
<b>Enfermedades alérgicas en la piel</b>	Dermatitis alérgica a la picadura de pulgas Dermatitis atópica Alergia o intolerancia alimentaria Hipersensibilidad a la picadura de insectos Dermatitis de contacto
<b>Neoplasias</b>	Linfoma cutáneo

#### 8.4. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Aunque el prurito es el principal signo clínico de la DAC, esta es una enfermedad que no presenta signos clínicos patognomónicos (DeBoer & Hilier, 2001; Díaz, 2021). La presentación clínica puede variar según los factores genéticos, extensión de lesiones, estado de la enfermedad y presencia de infecciones secundarias (Hensel *et al.*, 2015).

En 2015, la ICADA (*International Committe for Allergic Diseases in Animals*) desarrolló tres abordajes complementarios para obtener un diagnóstico definitivo de la DAC debido a su complejidad (Olivry *et al.*, 2015). Las directrices consistieron en: (1) Descartar enfermedades cutáneas pruriginosas que cursen con signos clínicos similares a la DAC, el diagnóstico diferencial se realiza en base al prurito (Tabla 2). Es importante descartar la dermatitis por reacción adversa al alimento mediante una dieta de eliminación, ya que presenta la misma distribución de lesiones que la enfermedad a estudiar (Figura 1); (2) Realizar una interpretación



detallada de la historia (Tabla 3) y características clínicas de la enfermedad. Se pueden aplicar los “Criterios de Favrot” como herramienta de interpretación; y, por último, (3) Evaluar la reactividad cutánea mediante test intradérmico (IDR) o detección de IgE con test serológico alérgeno-específico (SAE). Se conocen como “pruebas de la alergia” y no se deben usar para el diagnóstico definitivo.

Las “pruebas de la alergia” no se deben usar para el diagnóstico definitivo porque pueden dar falsos positivos. El IDR detecta la capacidad de los mastocitos cutáneos para degranularse tras la exposición de alérgenos, pero esta reactividad no siempre es indicativa de alergia. Ninguna prueba de alergia es completamente sensible y específica. Fundamentalmente, estas pruebas se realizan para seleccionar los alérgenos para la inmunoterapia y para instaurar medidas para evitarlos (DeBoer & Hillier, 2001).

**Tabla 3.** Información relevante durante la historia clínica para diagnosticar dermatitis atópica canina. Fuente: Machicote, 2017

<b>Edad de presentación</b>	Entre los 6 meses y 3 años
<b>Hábitat</b>	Relacionado con el tipo de alérgenos
<b>Convivencias</b>	Presencia de otros animales y sus dueños
<b>Historia médica</b>	Vacunaciones, antiparasitarios, enfermedades juveniles, tratamientos y su respuesta
<b>Alimentación</b>	Presencia de ácaros en el almacenamiento
<b>Estacionalidad</b>	Variación de los signos clínicos según estacionales del año
<b>Antecedentes familiares</b>	Conocer si es posible el estado de parientes del animal
<b>Horario de agravamiento</b>	Durante la noche, al atardecer o al amanecer puede indicar el tipo de alérgeno que afecta al paciente

#### **8.4.1. CRITERIOS DE FAVROT**

Los “criterios de Favrot” facilitan la interpretación de los hallazgos clínicos en perros pruriginosos. Según estos criterios, se considera que la sensibilidad y especificidad aumenta si se cumplen 5 de los 8 criterios siguientes (Favrot *et al.*, 2010):

1. Inicio de los signos antes de los 3 años de edad
2. Perro que vive principalmente en el interior
3. Prurito que responde a glucocorticoides

4. Aparición de prurito previo a las lesiones
5. Extremidades anteriores afectadas
6. Pabellones auriculares afectados
7. Márgenes auriculares no afectados (cara cóncava)
8. Área dorso lumbar no afectada

Una combinación de 5 criterios tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 79%. Si se cumplen 6 criterios aumenta la especificidad al 89%, pero disminuye la sensibilidad al 58% (Favrot *et al.*, 2010).

## **9. TRATAMIENTO DEL PRURITO EN DERMATITIS ATÓPICA CANINA**

El abordaje terapéutico correcto para la DAC debe tener en cuenta todos los factores que lo producen, por ello es importante una buena comunicación con el propietario para que comprenda la dificultad del tratamiento, su cronicidad y el coste económico que supone. En esta revisión bibliográfica se tendrá en cuenta el tratamiento farmacológico y terapias complementarias frente al prurito, el signo clínico más característico y molesto. El tratamiento debe abordar la causa primaria, aunque puede ser necesario un tratamiento de apoyo complementario (Bloom, 2013).

En las últimas décadas, los tratamientos antiinflamatorios y antipruriginosos han ido evolucionando. En 2004 se lanzó Atopica ® (ciclosporina), el primer fármaco aprobado específicamente para tratar esta enfermedad. En 2007 se aprobó el primer diéster de glucocorticoides tópico para perros. En 2014, se lanzó el primer producto inhibidor no selectivo de la Janus Quinasa (JAK), el oclacitinib (Apoquel ®). Y, por último, en 2017, se aprobó el anticuerpo monoclonal terapéutico, denominado lokivetmab (Cytoint ®), que bloquea la citoquina que promueve el picor, la IL-31.

### **9.1. TRATAMIENTOS CLÁSICOS O TRADICIONALES**

#### **9.1.1. GLUCOCORTICOIDES**

Los glucocorticoides (GC) son los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores más utilizados y abusados en dermatología veterinaria porque son baratos, fáciles de administrar y muy eficaces (Nuttall, 2008). Su vía de acción afecta a la producción de citoquinas proinflamatorias, suprimiendo especialmente el interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13. Además, inhibe la generación de muchas citoquinas derivadas de monocitos, IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (Olivry & Sousa, 2001). Los GC se unen al

receptor de los glucocorticoides citosólicos, regulando la expresión génica celular y la transcripción de proteínas; de este modo ejerce efectos sistémicos, como la acción antiinflamatoria (Dip *et al.*, 2013).

Los GC se pueden encontrar en distintos formatos: tópico, oral e inyectado. El tratamiento tópico es recomendado cuando las lesiones están localizadas ya que son bien tolerados y son más seguro debido a la mínima absorción (Olivry *et al.*, 2010; Marsella, 2012). El aceponato de hidrocortisona tópico al 0,0584% es un fármaco clasificado como diéster, que penetra fácilmente a través del estrato córneo y se metaboliza en la dermis profunda produciendo mínimos efectos secundarios. Nuttall *et al.*, (2009) estudió la aplicación de 0,0584% de aceponato de hidrocortisona en spray (Cortavance ®, Virbac SA) durante 70 días y obtuvo resultados beneficiosos, reduciendo en un 61,4% la extensión y gravedad de las lesiones y más del 50% del prurito en los animales estudiados. Bizikova *et al.*, (2009) realizó también un estudio sobre el mismo producto durante 14 días al ser estimulados con histamina e IgE, como resultado se observó una reducción significativa en las zonas tratadas, disminuyendo más del 90% de las lesiones y el prurito de los perros tras los 7 y 14 días de tratamiento. Histológicamente, en los puntos de inyección se observó un recuento significativo de leucocitos, eosinófilos y linfocitos que se redujo a los 14 días de tratamiento. Según varios estudios tiene un efecto beneficioso sobre el animal. Sin embargo, a largo plazo puede producir atrofia cutánea, ulceración, alopecia, comedones y calcinosis cutis.

Comparando fármacos se demostró que el aceponato de hidrocortisona tópico al 0,0584% tiene un efecto similar a la ciclosporina, ya que ambos reducen el prurito y las lesiones de manera eficaz sin haber diferencias significativas entre los dos fármacos. Ambos son capaces de reducir la frecuencia de dosis sin remisiones (Nuttall *et al.*, en 2011).

La ventaja de los tratamientos tópicos es su acceso directo al tejido lesionado con menos efectos secundarios que los sistémicos, además ayuda a reducir la dosis de otros fármacos complementarios y presenta bajo coste. No obstante, es más difícil de administrar y en ocasiones su eficacia es limitada (Bloom, 2013).

Por otro lado, el tratamiento oral se aplica cuando aparecen lesiones graves o extensas. Se recomienda 0,5 mg/kg de prednisona, prednisolona o metilprednisolona una o dos veces al día, hasta que remitan los episodios agudos (Olivry *et al.*, 2010). Después se reduce la frecuencia de administración y más tarde se reduce la dosis un 50% hasta obtener la dosis de mantenimiento más baja (Santoro, 2018). No obstante, los GC inyectados no están

recomendados debido a que suprimen de manera más efectiva el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, haciendo más difícil la modificación de dosis o suspensión terapéutica (Nuttall, 2008).

Los GC están indicados como tratamiento en brotes agudos, en perros sanos con una duración de días a semanas, ya que tienen un inicio rápido, es eficaz y presenta bajo coste (Gortel, 2018). Sin embargo, están asociados a diversos efectos secundarios como polifagia, poliuria, polidipsia, signos digestivos, pioderma superficial y atrofia cutánea, entre otros. A largo plazo pueden producir enfermedades como pancreatitis, úlceras gastrointestinales, diabetes mellitus e hiperadrenocorticismio iatrogénico (Olivry & Sousa, 2001; Cosgrave, 2013).

### **9.1.2. CICLOSPORINA**

La ciclosporina o ciclosporina A (CsA) es un polipéptido aislado del hongo *Tolypocladium inflatum*, que actúa como inhibidor de la calcineurina. Comercialmente es conocido como Atopica ®. Esta molécula se une a las proteínas del citosol de la ciclofilina e inhibe a la calcineurina (fosfatasa dependiente del calcio/calmodulina) (Marsella & Olivry, 2001). La CsA inhibe la activación de las citoquinas implicadas en la alergia cutánea (IL-2, IL-4), mastocitos, eosinófilos, linfocitos, células de Langerhans y queratinocitos; afecta tanto a la respuesta inmunitaria celular y humoral (Marsella & Olivry, 2001; Marsella, 2005; Steffan *et al.*, 2006).

La dosis recomendada es de 5 mg/kg, vía oral una vez al día durante 4 a 6 semanas (fase de inducción), después se reduce a la menor dosis y frecuencia para controlar la enfermedad, se puede administrar en días alternos a largo plazo o incluso a una dosis por semana (Nuttall *et al.*, 2019). Durante la fase de inducción se espera una reducción del 40% de las lesiones y un 30% del prurito, pero alcanza la mayor reducción entre los 2 y 4 meses tras el inicio (Steffan *et al.*, 2006).

La CsA tiene una biodisponibilidad baja y variable, entre el 15 y 60% según el individuo. Sin embargo, se absorbe rápidamente vía oral y distribuye ampliamente en los tejidos, especialmente en la epidermis y dermis (Nuttall, 2008; Palmeiro, 2013). La ciclosporina se metaboliza principalmente por el citocromo P450, en el hígado e intestino (Palmeiro, 2013). Muchos fármacos pueden disminuir este metabolismo, concretamente el itraconazol y ketoconazol, haciendo que aumente las concentraciones plasmáticas y la eficacia (Nuttall, 2008). Es decir, la administración conjunta de itraconazol o ketoconazol con ciclosporina

permite reducir la dosis de CsA entre un 50 y 70%, reduciendo así también el coste del tratamiento (Dahlinger *et al.*, 1998).

Las principales ventajas de CsA es que es un antiinflamatorio de amplio espectro, normaliza la piel para ayudar a reducir las infecciones secundarias y generalmente es bien tolerado a largo plazo. Además, la CsA no actúa sobre los receptores de GC, por lo que es adecuado en perros que han desarrollado resistencia a los GC (Marsella, 2005). Este fármaco está indicado para pacientes crónicos con alergia no estacional y como terapia antiinflamatoria de mantenimiento (Gortel, 2018). Los efectos secundarios más frecuentes son vómitos, diarreas, complicaciones infecciosas de la piel, polifagia, hipersalivación, hiperplasia gingival, lesiones papilomatosas e hipertrichosis (Sant, 2014). Según la ICADA, es útil en tratamientos de brotes agudos puesto que el inicio de acción es lento (Olivry *et al.*, 2010; Olivry *et al.*, 2015)

Dip *et al.*, (2013) demostró que la administración de CsA junto con la prednisolona durante dos semanas acelera la eficacia de la CsA, reduciendo el prurito y las lesiones hasta en un 72,8% a los 14 días en perros con DA. El uso de CsA como monoterapia tiene un inicio de acción lento, por lo que no tiene resultados significativos en este periodo. Sin embargo, los GC y CsA están contraindicados en animales con sospecha de inmunosupresión y en animales sanos durante un largo plazo, puesto que son fármacos inmunosupresores y podrían agravar la enfermedad. También pueden afectar a la vacunación, por lo que se recomienda retirar el tratamiento 2 semanas antes (Nuttall, 2008).

### **9.1.3. TACROLIMUS**

Tacrolimus es una lactona macrólida producida por el hongo *Streptomyces tsukubaensis*, químicamente es distinto a la ciclosporina A, pero presenta una actividad similar (Marsella & Olivry, 2001; Marsella & Nicklin, 2002). Este compuesto forma un complejo con una proteína similar a la ciclofilina y, posteriormente, inhibe la capacidad de la calcineurina para desfosforilar el factor de transcripción necesario para la activación de los genes IL-2 e IL-4. También inhibe citoquinas como IL-3, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , que contribuyen a la inflamación alérgica (Marsella & Nicklin, 2002).

A pesar de ser muy similar a la CsA, tacrolimus presenta mayor eficacia tras su aplicación tópica ya que tiene menor peso molecular y penetra fácilmente en la piel. Además, inhibe la apoptosis de los queratinocitos ya que está mediada por el IFN- $\gamma$ , haciendo que se reduzca la gravedad de los signos clínicos (Trautmann *et al.*, 2001). Por tanto, es un inmunomodulador

tópico que reduce la inflamación y las reacciones alérgicas (Marsella & Nicklin, 2002); regula a la baja la expresión de los receptores de IgE afines en las células de Langerhans y disminuye la cantidad de células epidérmicas dendríticas inflamatorias (Marsella, 2005).

Una ventaja frente a los GC tópicos es que no se ha descrito atrofia cutánea tras el uso de la pomada de tacrolimus (Marsella, 2005). Sin embargo, los inconvenientes es su alto coste, la dificultad de aplicar la pomada en las pequeñas áreas y el retraso en la efectividad. Todo ello hace que este tratamiento se reserve para aplicaciones proactivas como parte de un mantenimiento preventivo, aunque no es un tratamiento usado habitualmente (Bloom, 2013; Saridomichelakis & Olivry, 2016).

Según un estudio (Marsella & Nicklin, 2002), la pomada de tacrolimus al 0,3% reduce el eritema un 33%, pero no resuelve completamente el problema. Dos años más tarde, se comprobó (Marsella *et al.*, 2004) que la pomada de tacrolimus al 0,1% tuvo un efecto mayor que la anterior, con un 58% de reducción de eritema en los perros tratados, especialmente los perros con lesiones focalizadas respondieron mejor que con lesiones generalizadas.

#### **9.1.4. HIPOSENSIBILIZACIÓN**

La inmunoterapia específica para alérgenos (ASIT o “desensibilización”) es un tratamiento frente la DAC que consiste en inyectar extractos de los alérgenos específicos al paciente sensible, las cantidades aumentan exponencialmente con el fin de disminuir o revertir la hipersensibilidad (DeBoer, 2004). El objetivo del tratamiento es producir una respuesta inmunitaria que active las células T reguladoras (T reg) y las citoquinas para mejorar los signos clínicos (Mueller, 2018). Se ha registrado un aumento de anticuerpos IgG, un cambio de respuesta de células Th1, la aparición de células T reg y un aumento de los niveles de IL-10 (DeBoer, 2017).

Esta terapia es efectiva, pues se ha demostrado una reducción de más del 50% de los signos clínicos (60-70%). Este tratamiento reduce las recaídas y la cantidad de medicación complementaria, pero no es curativa (Marsella, 2012; DeBoer, 2017). Además, ayuda a prevenir la progresión de la enfermedad y puede prevenir la sensibilización a nuevos alérgenos (Arcique & Baiwa, 2020). ASIT es un tratamiento individualizado, que se basa en los resultados de pruebas cutáneas y/o serología de IgE (Mueller, 2018), por lo que solamente actúa sobre el componente mediado por IgE, esto puede explicar por qué solo funciona parcialmente o no funciona en absoluto en algunos pacientes (DeBoer, 2004). Es recomendable su uso cuando los

síntomas permanecen durante meses e incluso años, y se debe considerar en pacientes jóvenes que viven en zonas con alta carga de alérgenos (Marsella, 2012).

Algunos de los inconvenientes a destacar son su alto coste, la carencia de estandarización de los protocolos ya que los extractos de alérgenos varían en composición y potencia (DeBoer, 2017), y la necesidad de medicación antipruriginosa complementaria en los primeros meses de tratamiento (Mueller, 2018).

Durante el tratamiento se pueden observar efectos adversos como diarrea, somnolencia, vómitos, debilidad y raramente anafilaxia (Saridomichelakis & Olivry, 2016). En ocasiones, tras la administración del alérgeno aumenta el prurito, por lo que se tiene que reducir la dosis. La respuesta final se evalúa a los 12 meses del comienzo del tratamiento (Mueller, 2018).

La ASIT se puede administrar de forma subcutánea (SCIT) o sublingual (SLIT), aunque la primera es más utilizada (DeBoer, 2017). En veterinaria, SLIT se aplica una pequeña cantidad entre los labios y las encías dos veces al día (Ilustración 5), pero actualmente se dispone de información limitada sobre esta.



**Ilustración 5.** Administración de inmunoterapia específica para alérgenos (ASIT) con el método sublingual (SLIT) colocando el dispensador entre los dientes. Fuente: DeBoer *et al.*, 2016.

### 9.1.5. ANTIHISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos (antagonistas de los receptores H1) actúan sobre los receptores de histamina, bloqueando de manera competitiva la formación del complejo, y algunos pueden inhibir la degranulación de los mastocitos. Es un fármaco específico frente la inflamación alérgica (Santoro, 2018).

Los antihistamínicos de tipo I son de acción rápida, baratos y seguros; pero son poco eficaces en el prurito de DAC (Saridomichelakis & Olivry, 2016). La clemastina, hidroxizina, clorfeniramina y difenhidramina son los que proporcionan mayor control (Lobetti, 2021). Está indicado su uso en terapias combinadas a largo plazo, para reducir la dosis de otros medicamentos; o como preventivos, antes de que comience el brote, y se deben administrar diariamente (Olivry *et al.*, 2015).

### 9.1.6. TERAPIA ANTIMICROBIANA

El uso de antibióticos no es específico para el tratamiento del prurito, sin embargo, se debe abordar cualquier sobrecrecimiento o infección microbiana porque pueden contribuir al incremento de prurito de forma indirecta. Aproximadamente, el 66% de los perros con DAC sufren sobrecrecimiento bacteriano de *Staphylococcus pseudointermedius*, y el 33% padecen infección fúngica por *Malassezia pachydermatis*, especialmente en la piel y oídos (Favrot *et al.*, 2010; Bloom, 2013).

El tratamiento de elección para las infecciones de piel por *Staphylococcus pseudointermedius* son los antibióticos sistémicos como la clindamicina, las cefalosporinas de primera generación (ej.: cefalexina, cefadroxilo), amoxicilina-clavulánico y sulfonamidas potenciadas por trimetoprima y ormetoprima. También se puede hacer uso de terapias tópicas con agentes como la clorhexidina o el peróxido de benzoilo (Hillier *et al.*, 2014).

*Malassezia pachydermatis* es una levadura que habita en la piel normal y anormal, en canales auditivos, en mucosas orales y anal, los sacos anales y la vagina de las perras (Kennis *et al.*, 1996). Por lo que la infección por *Malassezia*, tanto en DAC como en cualquier otra enfermedad, se debe a una complicación secundaria. Se puede tratar con terapias tópicas como champú de clorhexidina al 2-3% (Rejas, 2008) y/o con agentes antimicóticos como el ketoconazol, el itraconazol y fluconazol durante al menos 3 semanas y manteniéndose 2 semanas tras la curación (Pinchbeck *et al.*, 2002).



No es recomendable el uso de GC o CsA en presencia de infecciones generalizadas ya que son inmunosupresores y podrían agravar la salud del animal. Es necesario el uso de otros fármacos antipruríticos (Bloom, 2013).

#### **9.1.7. CHAMPUTERAPIA**

Los productos tópicos pueden utilizarse en forma de champú, cremas, geles, lociones, sprays y/o espumas. La terapia tópica con baños de agua tibia y champuterapia es recomendada en dermatología canina ya que un buen cuidado de la piel ayuda a disminuir la carga del alérgeno o microbios expuestos, tiene efecto calmante directo sobre la piel y aumenta la hidratación cutánea (Olivry *et al.*, 2010).

El uso de champú de gluconato de clorhexidina al 3% o champú de peróxido de benzoilo al 2,5% dos veces a la semana durante 21 días muestra efectos beneficiosos en perros con pioderma superficial, sin haber diferencias significativas entre ambos (Loeffler *et al.*, 2011). Para lograr un efecto óptimo se recomienda un tiempo de contacto de al menos 10 minutos.

Sin embargo, un estudio por Schilling & Mueller (2012) determinaron que tanto el uso de champú medicinal comercial (Dermatopic; Almapharm), que contiene clorhexidina, lactoferrina, piroctona olamina, quitosano y ácidos grasos esenciales, como un champú convencional de placebo durante 4 semanas tuvieron una reducción de prurito y disminución de las lesiones significativa en perros con prurito. Esto indica que la champuterapia, independientemente de la composición, es beneficiosa en perros con prurito siempre y cuando el producto esté destinado para esta especie.

Por otra parte, es importante el método de baño a estos animales, ya que los baños semanales con el uso de hidromasaje tuvieron mayor beneficio antipruriginoso que con bañera convencional (Löflath *et al.*, 2017).

#### **9.1.8. SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS**

Los animales atópicos presentan cambios en la barrera lipídica de la piel, provocando una mayor pérdida de agua y permitiendo una mayor penetración de agentes infecciosos (Sant, 2014). La disfunción de la barrera epidérmica se ha asociado al metabolismo de los lípidos (ceramidas) y de las proteínas (filagrina), por lo que el tratamiento enfocado en la barrera epidérmica es fundamental para el éxito del tratamiento del prurito en pacientes atópicos (Bloom, 2013 Saridomichelakis & Olivry, 2016).

Según diversos estudios se puede observar un beneficio significativo tras el uso de ácidos grasos con sus distintos formatos y compuestos. Un estudio por Saevik *et al.* (2004) demostró que el uso de AGE en la dieta, como aceite de semilla de borreja o ácidos grasos omega 3 de aceite de pescado, redujeron el uso de prednisona en perros con prurito, además de mejorar significativamente la puntuación del prurito. En 2016, Müller, *et al.*, también demostró que los ácidos grasos ricos en omega 3 en la dieta reducen en un 25% la dosis de CsA y mejoran la clínica de los animales. Por lo que se es beneficioso el uso de tratamiento complementario con ácidos grasos esenciales (AGE) para disminuir la dosis de los fármacos y su coste.

En 2008, en un estudio realizado por Piekutowska *et al.*, trataron a perros atópicos con una pomada que contenía ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol con intervalos de 3 días y se pudo comprobar diferencias entre la piel no lesional tratada y no tratada. En perros sin tratamiento, los espacios intercelulares eran amplios y vacíos en el estrato córneo, sin embargo, con tratamiento reapareció después de la aplicación de la preparación lipídica. El uso de esfingolípidos y glicosaminoglicanos en pomada tópica muestra mejorías en los signos clínicos y reducción de prurito a la semana de iniciar el tratamiento en perros con DA (Popa *et al.*, 2012; Marsella *et al.*, 2020). De forma que, las terapias tópicas con esfingolípidos son útiles como complemento ya que estos regulan la pérdida de agua transepidérmica y están implicados en la formación de la barrera cutánea.

La suplementación con AGE orales no son útiles para tratar brotes agudos de DAC debido a su lenta actuación (Olivry *et al.*, 2010). Sin embargo, para tratamientos a largo plazo están indicados, especialmente los AGE ricos en omega-6 (Olivry *et al.*, 2015) ya que estos se encuentran de manera natural en la epidermis y pueden mejorar la barrera hidrolipídica de la superficie cutánea, reduciendo así la producción de citoquinas inflamatorias (Saridomichelakis & Olivry, 2016).

## **9.2. TRATAMIENTOS ACTUALES Y NOVEDOSOS**

Actualmente, el oclacitinib y el lokivetmab se consideran los tratamientos más nuevos en el mercado. Las primeras publicaciones registradas en la base de datos PubMed sobre el oclacitinib son del año 2013, y sobre el lokivetmab del año 2016, por lo que este último es más reciente.

### 9.2.1. OCLACITINIB

El oclacitinib, comercialmente conocido como Apoquel<sup>®</sup>, fue el primer inhibidor selectivo de la Janus Quinasa (JAK) que se desarrolló en perros. Actúa inhibiendo preferentemente las citoquinas dependientes de JAK 1, implicadas en la señalización y transducción de citoquinas proinflamatorias, proalérgicas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13) y pruritogénicas (IL-31) (Gonzales *et al.*, 2014). En menor medida puede afectar a la JAK 2 o JAK 3, es importante porque la JAK 2 está involucrada en la hematopoyesis y altas dosis de oclacitinib podrían suprimir la hematopoyesis (Papich, 2016).

Apoquel<sup>®</sup> es un fármaco inmunomodulador, a diferencia de los glucocorticoides o la ciclosporina, ambos inmunosupresores que impiden la acción del sistema inmune desde el inicio de la cascada (Serrano, 2015). La dosis recomendada es de 0,4 – 0,6 mg/kg de peso, vía oral, cada 12 horas durante dos semanas. Como terapia de mantenimiento se puede administrar reduciendo la dosis a una vez cada 24 horas, en función del beneficio-riesgo. Tras la administración oral se comprobó su rápida absorción, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 hora. Además, presenta una biodisponibilidad oral elevada, entre el 79-89% (Collard *et al.*, 2013).

Este producto está indicado para tratamientos agudos y crónicos de prurito asociado a enfermedades alérgicas. Algunas de las ventajas son la buena compatibilidad con otras medicaciones utilizadas habitualmente en la clínica (antiparasitarios, antimicrobianos y AINES), el inicio rápido, la actividad pruriginosa efectiva y que no interfiere con la respuesta inmunitaria de perros al ser vacunados (Serrano, 2015; Forsythe & Jackson, 2020). Un error común durante el uso de Apoquel<sup>®</sup> es intentar reducir la dosis a terapias en días alternos, ya que no será efectiva debido a la vida media corta del fármaco (Gortel, 2018).

Algunos de los efectos adversos que puede presentar son signos digestivos, otitis, pioderma, pododermatitis e infección del tracto urinario (Prada, 2022). Según estudios, en algunos animales se ha observado un efecto rebote de los signos clínicos tras la retirada brusca del tratamiento debido al aumento de las citoquinas pruritogénicas tras la retirada de la inhibición de JAK y por una mayor sensibilidad de las terminaciones nerviosas cutáneas a estas citoquinas (Gonzales *et al.*, 2014; Favrot, 2016; Fukuyama *et al.*, 2017). Otras desventajas son la edad mínima de administración de 12 meses y su posible menor eficacia en situaciones que hay presencia de inflamación severa, liquenificación, otitis y pododermatitis (Gortel, 2018).

El oclacitinib es un fármaco que se puede utilizar en perros con pioderma superficial o sobrecrecimiento bacteriano, ya que no hay estudios que demuestren que la administración de Apoquel® agrave los signos clínicos de este sobrecrecimiento (Prada, 2022)

A corto plazo, se ha estudiado el uso de oclacitinib junto con ciclosporina a la dosis recomendada (Panteri *et al.*, 2015) y no observaron efectos adversos significativos, por lo que se puede utilizar para el control del prurito durante la inducción del tratamiento con ciclosporina. Por otro lado, Little *et al.*, 2014 demostró que Apoquel® tiene el mismo efecto que CsA, con la diferencia de que este último necesita 56 días para obtener el un beneficio similar. Sin embargo, no se ha evaluado el uso a largo plazo de oclacitinib junto con otros tratamientos inmunodepresores (Forsythe & Jackson, 2020). Gonzales *et al.*, 2013 y Marsella *et al.*, 2020 también compararon la eficacia de oclacitinib frente a prednisolona, obteniendo resultados significativamente mejores para este primer fármaco actual. Gadayne *et al.*, 2014 a las 4 horas post administración de oclacitinib y prednisolona observó un 31,1% de reducción del prurito con el primer fármaco y un 28,1% con el segundo. Sin embargo, las lesiones se redujeron de forma similar, con un 54% de media en ambas.

De modo que, oclacitinib tiene un perfil de seguridad bueno y su uso a corto plazo se asocia a menos efectos secundarios que la CsA o los GC (Favrot, 2016).

### **9.2.2. LOKIVETMAB**

Lokivetmab es el primer medicamento registrado en España y en la Unión Europea cuya sustancia activa es un anticuerpo monoclonal caninizado (mAb) que se une de manera específica y exclusiva con la IL-31 canina, una citoquina crítica implicada en el prurito de DAC (Serrano, 2017). A diferencia del oclacitinib, actúa de forma extracelular dirigiéndose y neutralizando la IL-31 antes de que se pueda unir a su receptor (Forsythe & Jackson, 2020). Su mecanismo de acción es muy específico y no tiene efectos directos sobre otras citoquinas, por lo que prácticamente no existe riesgo de inmunosupresión. Por otro lado, no hay establecida una duración máxima de tratamiento, se puede emplear en pacientes crónicos de forma continua (Serrano, 2017).

Cytopoint® es la presentación comercial de lokivetmab. Se administra 1 mg/kg, vía subcutánea, y mantiene su efecto de acción durante 4 a 8 semanas (Michels *et al.*, 2016; Fleck *et al.*, 2021). Este fármaco tiene una gran biodisponibilidad (89%), llegando a formar parte de las inmunoglobulinas del organismo (< 1%). El efecto se observa a partir de las 8 horas post

administración y se va eliminando paulatinamente del organismo mediante el catabolismo proteico ordinario (Serrano, 2017), aunque se ha demostrado que tras inducir el prurito por la IL-31, el lokivetmab puede mostrar reducción de la actividad pruriginosa a las 3-4 horas después de la aplicación (Fleck *et al.*, 2021)

Este producto tiene un rápido efecto antipruriginoso y potente, pero un menor efecto antiinflamatorio en las lesiones cutáneas de la enfermedad (Tamamoto-Mochizuki *et al.*, 2019). En 2018, Souza *et al.*, comprobó que el 77% de los perros tratados reducen el prurito de forma significativa (> 50%) y el 56% de los perros presentan una mejora clínica en las primeras 24 horas. Se ha descrito en la bibliografía que la aplicación de este nuevo fármaco tiene efectos antipruritogénicos de eficacia significativa (considerando una reducción de más del 50%) tanto a los 4 como a las 8 semanas, al igual que la mejora de las lesiones (Pinto *et al.*, 2022)

Al igual que el oclacitinib, el lokivetmab se puede recomendar a perros con pioderma superficial o sobrecrecimiento bacteriano, ya que no hay datos que indiquen que este fármaco tiene un papel pro-infeccioso (Prada, 2022)

Las principales ventajas de lokivetmab son su rápida acción, la poca frecuencia de administración entre dosis, se puede utilizar en perros de cualquier edad, la seguridad y la compatibilidad con otros medicamentos (Souza *et al.*, 2018). Todo ello hace que esté indicado tanto para terapias crónicas como agudas, aunque es conveniente el uso combinado de otros fármacos debido a la falta de acción inflamatoria. Según Marsella *et al.* (2020), el lokivetmab es capaz de reducir los brotes y el prurito tras la exposición al alérgeno. Es un tratamiento más rápido y eficaz que los fármacos con los que se comparó (prednisona, ciclosporina y oclacitinib).

No es frecuente encontrar efectos adversos tras la administración de lokivetmab, pero entre ellos se incluyen vómitos, diarrea, letargo, incontinencia urinaria y dolor en el punto de inyección. El principal inconveniente es su alto coste, el peso mínimo de aplicación es para perros de 3 kg y que, al igual que el oclacitinib, puede ser menos eficaz si se usa solo cuando hay inflamación severa, liquenificación, otitis y pododermatitis (Gortel, 2018). Por otro lado, es importante tener un diagnóstico seguro y no tratar en cualquier caso de prurito, ya que solo está autorizado para DAC (Serrano, 2017; Forsythe & Jackson, 2020).

Aunque oclacitinib tenga la misma actividad sobre la citoquina IL-31 que lokivetmab, no se debe considerar el lokivetmab como un “apoquel inyectable” porque a pesar de ello, los dos

tratamientos son muy diferentes. Ambos fármacos se pueden combinar cuando se necesita actividad antipruritogénica adicional (Gortel, 2018). Apoquel ® se puede aplicar en las primeras fases en las que el animal presenta clínica y se sospecha de un proceso alérgico, sin embargo, Cytosporin ® debe usarse exclusivamente cuando exista el diagnóstico definitivo de DAC (Serrano, 2017). En caso de confirmarse el diagnóstico, ambos tratamientos son válidos y la decisión se basará tanto en el paciente como en el propietario.

### **9.3. TERAPIAS COMPLEMENTARIAS**

La medicina complementaria principalmente es utilizada para disminuir la dosis y frecuencia de las terapias farmacológicas. Cabe destacar que los fármacos no resuelven todos los problemas asociados al tratamiento de perros atópicos, por lo que se deben tener en cuenta junto con otras terapias para tratar a los pacientes alérgicos.

#### **9.3.1. ACUPUNTURA**

La acupuntura consiste en la estimulación de un punto específico en el cuerpo mediante inserción de agujas, presión o calor, y producen cambios fisiológicos como respuesta (Budgin *et al.*, 2013; Ma *et al.*, 2015; Koh, 2018). Algunos cambios incluyen la liberación de opioides endógenos, estimulación del sistema inmunológico y la regulación de la presión arterial (Koh, 2018).

Se piensa que el Qi, una fuerza vital energética, está influida por la estimulación de las agujas y viaja por los meridianos (Budgin & Flaherty, 2013). El Yin y el Yang se fusionan para generar el Qi, por lo que una alteración de estos conduce a la enfermedad (Budgin & Flaherty, 2013). La acupuntura estimula los meridianos para restaurar la circulación del Qi y curar la enfermedad (Ma *et al.*, 2015). Se ha demostrado que esta terapia tiene efecto sobre el sistema inmunitario, ya que estimula la inmunidad humoral y celular, pudiendo ser relevante en dermatología veterinaria (Budgin *et al.*, 2013).

Existen varias técnicas de acupuntura: la *acupresión*, que utiliza la presión de los dedos para estimular los puntos; la *acuapuntura*, que consiste en la inyección de sustancias en los puntos de acupuntura; la *electro-acupuntura*, que utiliza una baja estimulación eléctrica en las agujas; la *moxibustión* utiliza Artemisa calentada para la estimulación; y la aplicación de láser utiliza luz láser de baja energía para la estimulación de los puntos (Budgin & Flaherty, 2013).

El tratamiento con acupuntura presenta pocos efectos adversos, entre ellos se encuentran el riesgo de infección con agujas desechables estériles, la aparición de hematomas, la dermatitis alérgica de contacto a los metales, aunque el riesgo de todos ellos es mínimo (Baker, 2008).

Un estudio por Michál'ová *et al.*, 2021 determinó que la utilización de diferentes puntos de acupuntura, en función del paciente, mejora notablemente las lesiones cutáneas y reduce el prurito. El inconveniente es que se requiere de varias semanas para obtener un resultado completo y complementarlo con alimentación para desintoxicar al animal.

### **9.3.2. HOMEOPATÍA**

En veterinaria hay pocos estudios que evalúen los efectos de la homeopatía en tratamientos específicos, y es el principal problema por lo que no está completamente demostrado su efecto. La medicina homeopática se basa en “lo similar se cura con lo similar” (Budgin & Flaherty, 2013). Consiste en administrar al paciente sustancias en dosis infinitesimales, que en pacientes sanos a dosis normales producirían los mismos síntomas que la enfermedad tratada (Avello *et al.*, 2009). Uno de los problemas es que el paciente es tratado en base a los signos clínicos individuales y las características constitucionales, y no por una enfermedad específica (Hill *et al.*, 2009).

En 2002, Scott *et al* comprobaron que el 5,8% de los perros tratados con un remedio homeopático comercial vía oral respondieron al tratamiento frente al prurito, a pesar de estar recibiendo una terapia complementaria con GC de forma alternativa. Hill *et al.*, 2009 evaluó la eficacia de la homeopatía antipruritogénica y a los 60 días, solamente el 25% de los perros tuvieron eficacia según los homeópatas. Teniendo en cuenta que los resultados no fueron significativos para la reducción de prurito y sus lesiones, se puede concluir que la homeopatía no es un tratamiento efectivo para DAC.

### **9.3.3. FITOTERAPIA**

El uso de plantas medicinales se ha utilizado desde hace siglos para el tratamiento de las enfermedades de la piel y el cuidado de las heridas. Nagle *et al* en 2001 estudió la combinación de hierbas chinas *Glycyrrhiza uralensis*, *Paeonia lactiflora* y *Rehmannia glutinosa* como tratamiento frente al prurito, con una dosis de 200 mg/kg vía oral al día, el resultado fue beneficioso como terapia no esteroidea para perros con DA porque tuvieron cambios significativos. En 2006, Ferguson *et al.* evaluaron la misma combinación de hierbas con la

misma dosis que Nagle *et al*, y se corroboró que los perros tratados tuvieron una reducción estadísticamente significativa en comparación con el nivel inicial.

Los efectos adversos que se reportaron sobre todo fueron vómitos y diarreas (Ferguson *et al.*, 2006). El principal problema del uso de plantas medicinales es que no están reguladas por agencias gubernamentales y no existen medidas de control de calidad para garantizar la pureza, concentración o seguridad de estos productos (Budgin & Flaherty, 2013).

## **10.DISCUSIÓN**

El presente trabajo ha tenido como finalidad realizar una revisión bibliográfica sobre los tratamientos farmacológicos para el prurito en DAC y las terapias complementarias, así como la evolución de los fármacos a lo largo de los años. Se ha mencionado en varias ocasiones que la etiopatogenia de esta enfermedad no está totalmente comprendida y es muy compleja, además conlleva a infecciones secundarias debido a la disfunción de la barrera cutánea. Algunos autores piensan que el control de la inflamación y/o prurito puede mejorar o corregir esta problemática.

La terapia debe ser individual y acorde con cada paciente, en función de las necesidades del animal y los propietarios. Generalmente, se recomienda un tratamiento multimodal, tanto para controlar la inflamación y prurito como las infecciones secundarias. Para un tratamiento adecuado es necesario tener información de los fármacos disponibles y el beneficio-riesgo que producen porque al ser una enfermedad crónica suelen necesitar terapia a largo plazo.

Históricamente, los pacientes con DA se trataban con GC y/o CsA ya que la falta de conocimiento de la enfermedad ha conllevado a un retraso en la investigación de nuevos tratamientos. Durante más de 20 años se ha abusado del uso de GC, siendo el pilar del tratamiento para perros alérgicos, a pesar de que no hay estudios publicados que informen de su eficacia en perros con dermatitis alérgica (Gadayne *et al.*, 2014). En dermatología veterinaria, el uso tópico de tacrolimus es prácticamente nulo a pesar de haber mostrado disminución de signos clínicos a partir de dos semanas de tratamiento y de estar disponible desde hace más de 10 años (Marsella *et al.*, 2004). Por otro lado, existen pocos estudios sobre su tratamiento en DAC, pues no se considera una opción viable en esta enfermedad.

El uso de antihistamínicos también se ha considerado poco eficaz, por lo que su uso actualmente es limitado. Por otro lado, a pesar de que ASIT se considera un tratamiento óptimo para la DA, el inconveniente es que no es completamente eficaz en todos los pacientes debido a la existencia de dermatitis atópica intrínseca, donde no hay implicación demostrable de IgE.



No obstante, en los últimos 10 años se ha llevado a cabo el desarrollo de nuevos fármacos (occlacitinib y lokivetmab) que permiten reducir la dosis, frecuencia de administración y evitar los efectos secundarios de los tratamientos clásicos.

Actualmente, occlacitinib y lokivetmab presentan mayor porcentaje de éxito frente a los tratamientos clásicos (Marsella *et al.*, 2020). En 2014, Gadayne *et al.*, observó que occlacitinib a las 4 horas post aplicación reduce el prurito un 31,1%, en comparación con la prednisolona con un 28,1%, y al final del tratamiento también obtuvo mayor reducción de prurito, siendo 67,5% frente a 60,3%. El mismo año, Little *et al.*, demostró que la CsA y occlacitinib presentan el mismo porcentaje de éxito en la reducción de prurito y lesiones cutáneas, sin embargo, este último tiene un inicio de acción más rápido y con menos efectos secundarios.

Según la cronicidad de la enfermedad es conveniente distinguir el tratamiento en brotes agudos o crónicos, para cada caso es conveniente la utilización de fármacos o su combinación.

En **brotes agudos** son necesarios fármacos con mayor velocidad de acción como los GC, occlacitinib o lokivetmab frente a la CsA (Marsella *et al.*, 2020). Los GC son muy eficaces, pero deben utilizarse con cuidado debido a sus efectos adversos como inmunosupresor (Nuttall, 2008). Un estudio (Nuttall *et al.*, 2009) observó que, incluso los GC tópicos como el aceponato de hidrocortisona al 0,0584%, deben utilizarse a corto plazo debido la capacidad de producir atrofia cutánea. Hoy en día, los fármacos que actúan directamente sobre la IL-31 son el occlacitinib y el lokivetmab, obteniendo mayor eficacia y seguridad ya que actúan en el inicio de la cascada (Michels *et al.*, 2016).

El uso de occlacitinib reduce el prurito de forma más rápida y mejora la clínica de los animales de forma significativa respecto a la prednisolona (Gonzales *et al* 2013; Gadayne *et al.*, 2014). Sin embargo, lokivetmab se considera el fármaco más rápido y eficaz en comparación con la prednisona, ciclosporina y occlacitinib (Marsella *et al.*, 2020).

En **brotes crónicos**, es recomendable el uso combinado de fármacos o terapias complementarias debido al inicio de acción lento, para reducir los efectos secundarios y posología o para obtener una mayor mejoría. Por un lado, occlacitinib y lokivetmab son adecuados para tratamientos crónicos porque son seguros y tienen un efecto clínico rápido (Cosgrove *et al.*, 2013; Forsythe & Jackson, 2020). Gonzales *et al.*, 2013 observó que occlacitinib reduce la actividad antipruriginosa antes que la prednisolona y dexametasona. La

ventaja de lokivetmab sobre oclacitinib es que solamente necesita una administración cada cuatro u ocho semanas, siendo más cómodo para los propietarios, pero su coste es elevado.

Por otro lado, la CsA se ha utilizado durante varios años como tratamientos clásicos, pero requiere la combinación con GC (Dip *et al.*, 2013), oclacitinib (Panteri *et al.*, 2015) o lokivetmab durante las primeras 4 semanas para acelerar el inicio de mejoría clínica. En tratamientos crónicos, el uso de ASIT es una forma efectiva de reducir los signos clínicos en DAC (Mueller, 2018), pero presenta el inconveniente de que no se han estandarizado sus protocolos y necesita pruebas cutáneas y/o serológicas de IgE para su identificación.

La DA es una enfermedad incurable y mayoritariamente se debe optar por una terapia de por vida, por ello se recomienda no utilizar solamente medicamentos antiinflamatorios o inmunomoduladores porque pueden tener consecuencias a largo plazo. Por esta razón es interesante combinar con terapias complementarias como la acupuntura o la fitoterapia, y otras como la champuterapia, suplementación con ácidos grasos o la terapia antimicrobiana. Dejando a un margen el uso de la homeopatía ya que no hay estudios suficientes que determine su eficacia (Scott *et al.*, 2002). Los usos de las terapias complementarias mencionadas anteriormente pueden reducir la dosis y frecuencia de fármacos, optando por un tratamiento más alternativo y menos químico. Sin embargo, no hay suficientes estudios que aseguren el éxito de acupuntura y fitoterapia en comparación con las terapias clásicas y novedosas.

Por lo tanto, no existe un tratamiento único ideal, pero la combinación de ellos permite garantizar una mejor calidad de vida para el paciente y los propietarios.

## **11. CONCLUSIONES**

En función de las propiedades de cada fármaco y sus indicaciones según la cronicidad del proceso, se puede concluir que:

- Los tratamientos únicos con inmunoterapia específica para alérgenos, ciclosporina, antihistamínicos, tacrolimus o terapias complementarias tienen un inicio de acción lento o no reducen significativamente el prurito y las lesiones clínicas, por lo que se deben combinar con tratamientos antipruriginosos efectivos y de acción rápida como los glucocorticoides, oclacitinib o lokivetmab.
- La ciclosporina se ha considerado un buen agente ahorrador de glucocorticoides en los últimos 20 años gracias a su eficacia y mínimos efectos secundarios.

- A pesar de los efectos secundarios de los glucocorticoides y la aparición de nuevos fármacos eficaces, en la práctica se siguen utilizando glucocorticoides sistémicos a largo plazo cuando los tratamientos alternativos no son efectivos o cuando existen limitaciones económicas.
- Los dos tratamientos más recientes, oclacitinib y lokivetmab, son los más idóneos en seguridad y eficacia para tratamientos agudos y crónicos.
- Los avances en la etiopatogenia han generado nuevos tratamientos como lokivetmab, que neutraliza únicamente la IL-31, por lo que gracias a su eficacia se puede confirmar que esta interleucina es un mediador clave de la enfermedad.

En mi opinión, el mejor tratamiento actual es oclacitinib en combinación de otras terapias que permitan reducir su posología acorde con el curso de la enfermedad. Es idóneo porque actúa en las citoquinas pruritogénicas, proinflamatorias y proalérgicas, abarcando el problema y sus posibles efectos. Lokivetmab es un buen tratamiento para el diagnóstico definitivo, pero se necesitan más estudios sobre este fármaco.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

- Arcique, M. A., & Bajwa, J. (2020). Atopic dermatitis in humans and dogs. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 61(1), 82–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909410/>
- Armengot-Carbo, M., Hernández-Martín, Á., & Torrelo, A. (2015). Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 106(2), 86–95. doi:10.1016/j.ad.2013.10.019
- Asahina, R., & Maeda, S. (2016). A review of the roles of keratinocyte-derived cytokines and chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis in humans and dogs. *Veterinary Dermatology*, 28(1), 16–e5. doi:10.1111/vde.12351
- Avello L, M., Avendaño O, C., & Mennickent C, S. (2009). Aspectos generales de la homeopatía. *Revista Médica de Chile*, 137(1). doi:10.4067/s0034-98872009000100018
- Baker, D. J. (2008). Getting to the point: the potential for modern medical acupuncture in dermatological therapy. *Clinics in Dermatology*, 26(3), 309–311. doi:10.1016/j.clindermatol.2008.05.009
- Bardagi, M. & Ordeix, L. (2015). Problemas alérgicos y de la piel: Dermatitis atópica felina. *Argos*, 168: 38-40. [argos168.pdf \(portalveterinaria.com\)](#)
- Bizikova, P., Linder, K. E., Paps, J., & Olivry, T. (2010). Effect of a novel topical diester glucocorticoid spray on immediate- and late-phase cutaneous allergic reactions in Maltese-beagle atopic dogs: a placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 71–80. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00782.x
- Bloom, P. (2013). Nonsteroidal, Nonimmunosuppressive Therapies for Pruritus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(1), 173–187. doi:10.1016/j.cvsm.2012.09.001
- Bruet, V., Mosca, M., Briand, A., Bourdeau, P., Pin, D., Cochet-Faivre, N. & Cadiergues, M. (2022). Clinical Guidelines for the Use of Antipruritic Drugs in the Control of the Most Frequent Pruritic Skin Diseases in Dogs. *Vet Sci*, 9(4): 149. doi: 10.3390/vetsci9040149
- Budgin, J. B., & Flaherty, M. J. (2013). Alternative Therapies in Veterinary Dermatology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(1), 189–204. doi:10.1016/j.cvsm.2012.09.002
- Chermrapai, S., Broere, F., Gooris, G., Schlotter, Y. M., Rutten, V. P. M. G., & Bouwstra, J. A. (2018). Altered lipid properties of the stratum corneum in Canine Atopic Dermatitis.

*Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1860(2), 526–533. doi:10.1016/j.bbamem.2017.11.013

- Collard, W. T., Hummel, B. D., Fielder, A. F., King, V. L., Boucher, J. F., Mullins, M. A., Malpas, P. B. & Stegemann, M. R. (2013). The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(3), 279–285. doi:10.1111/jvp.12087
- Cosgrove, S. B., Wren, J. A., Cleaver, D. M., Martin, D. D., Walsh, K. F., Harfst, J. A., Follis, S. L., King, V. L., Boucher, J. F. & Stegemann, M. R. (2013). Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(5), 479–e114. doi:10.1111/vde.12047
- Dahlinger, J., gregory, C., & bea, J. (1998). Effect of Ketoconazole on Cyclosporine Dose in Healthy Dogs. *Veterinary Surgery*, 27(1), 64–68. doi:10.1111/j.1532-950x.1998.tb00099.x
- DeBoer, D., & Hillier, A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 271–276. doi:10.1016/s0165-2427(01)00312-9
- DeBoer, D. J. (2004). Canine Atopic Dermatitis: New Targets, New Therapies. *The Journal of Nutrition*, 134(8), 2056S–2061S. doi:10.1093/jn/134.8.2056s
- DeBoer, D. J. (2017). The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review. *Veterinary Dermatology*, 28(1), 25–e6. doi:10.1111/vde.12416
- Díaz, S. (2021). *Dermatitis atópica canina*. Vet Topics. Grupo Asís Biomedica SL. [Vet Topics. Dermatitis atópica canina - Sandra Díaz - Google Libros](#)
- Dip, R., Carmichael, J., Letellier, I., Strehlau, G., Roberts, E., Bensignor, E., & Rosenkrantz, W. (2013). Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. *BMC Veterinary Research*, 9(1), 173. doi:10.1186/1746-6148-9-173
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., & Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 23–31. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x
- Favrot, C. (2016). *New drugs in dermatology*. British Veterinary Dermatology Study Group. <https://doi.org/10.5167/uzh-126578>
- Ferguson, E. A., Littlewood, J. D., Carlotti, D.-N., Grover, R., & Nuttall, T. (2006). Management of canine atopic dermatitis using the plant extract PYM00217: a

randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Veterinary Dermatology*, 17(4), 236–243. doi:10.1111/j.1365-3164.2006.00523.x

- Fleck, T. J., Norris, L. R., Mahabir, S., Walters, R. R., Martinon, O., Dunham, S. A., & Gonzales, A. J. (2021). Onset and duration of action of lokivetmab in a canine model of IL-31 induced pruritus. *Veterinary Dermatology*. doi:10.1111/vde.12943
- Forsythe, P., & Jackson, H. (2020). New therapies for canine atopic dermatitis. *In Practice*, 42(2), 82–90. doi:10.1136/inp.m340
- Fukuyama, T., Ganchingco, J. R., & Bäumer, W. (2017). Demonstration of rebound phenomenon following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *European Journal of Pharmacology*, 794, 20–26. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.020
- Gadeyne, C., Little, P., King, V. L., Edwards, N., Davis, K., & Stegemann, M. R. (2014). Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology*, 25(6), 512–e86. doi:10.1111/vde.12166
- Gedon, N. K. Y., & Mueller, R. S. (2018). Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational Allergy*, 8(1). doi:10.1186/s13601-018-0228-5
- Gonzales, A. J., Humphrey, W. R., Messamore, J. E., Fleck, T. J., Fici, G. J., Shelly, J. A., Teel, J. F., Bammert, G. F., Dunham, S. A., Fuller, T. E. & McCall, R. B. (2013). Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 48–e12. doi:10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x
- Gortel K. (2018). An embarrassment of riches: An update on the symptomatic treatment of canine atopic dermatitis. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 59(9), 1013–1016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091120/>
- Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 114: 207-208
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., & Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11(1). doi:10.1186/s12917-015-0515-5
- Hill, P. B., Hoare, J., Lau-Gillard, P., Rybnicek, J., & Mathie, R. T. (2009). Pilot study of the effect of individualised homeopathy on the pruritus associated with atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Record*, 164(12), 364–370. doi:10.1136/vr.164.12.364

- Hillier, A., Lloyd, D. H., Weese, J. S., Blondeau, J. M., Boothe, D., Breitschwerdt, E., Guardabassi, L., Papich, M. G., Rankin, S., Turnidge, J. D. & Sykes, J. E. (2014). Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Veterinary Dermatology*, 25(3), 163–e43. doi:10.1111/vde.12118
- Kennis, R. A., Rosser E. J., Olivier N. B. & Walker R, W. (1996). Quantity and distribution of *Malassezia* organisms on the skin of clinically normal dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 208(7):1048-51. PMID: 8621316.
- Koh, R. (2018). Veterinary Acupuncture: From Scientific Evidence to Clinic Application. World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=22915&catId=124671&id=8896775&ind=358&objTypeID=17>
- Little, P. R., King, V. L., Davis, K. R., Cosgrove, S. B., & Stegemann, M. R. (2014). A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Veterinary Dermatology*, 26(1), 23–e8. doi:10.1111/vde.12186
- Lobetti, R. (2021). The pruritic dog. [https://skat.ihmc.us/rid=1N8ZD45BP-2055SQ2-2CD3/the\\_pruritic\\_dog.pdf](https://skat.ihmc.us/rid=1N8ZD45BP-2055SQ2-2CD3/the_pruritic_dog.pdf)
- Löflath, A., von Voigts-Rhetz, A., Jaeger, K., Schmid, M., Kuechenhoff, H., & Mueller, R. S. (2007). The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus – a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology*, 18(6), 427–431. doi:10.1111/j.1365-3164.2007.00639.x
- Ma, C., & Sivamani, R. K. (2015). Acupuncture as a Treatment Modality in Dermatology: A Systematic Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 21(9), 520–529. doi:10.1089/acm.2014.0274
- Machicote, G. (2017). *Claves para diagnosticar la atopia*. Portal Veterinaria. <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/27028/claves-para-diagnosticar-la-atopia.html>
- Machicote, G. (2018). *Guía Servet de Manejo Clínico: Alergias*. Servet
- Machicote, G. (2021). *Prurito en perros y gatos: diagnóstico diferencial y manejo terapéutico*. Servet editorial. [Guía Servet de Manejo Clínico. Prurito en perros y gatos: diagnóstico ... - Gustavo Machicote - Google Libros](https://www.google.com/books/author/Gustavo+Machicote)

- Marsella, R., & Olivry, T. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *81*(3-4), 331–345. doi:10.1016/s0165-2427(01)00315-4
- Marsella, R., & Nicklin, C. F. (2002). Investigation on the use of 0.3% tacrolimus lotion for canine atopic dermatitis: a pilot study. *Veterinary Dermatology*, *13*(4), 203–210. doi:10.1046/j.1365-3164.2002.00299.x
- Marsella, R., Nicklin, C. F., Saglio, S., & López, J. (2004). Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (ProtopicR) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology*, *15*(5), 294–303. doi:10.1111/j.1365-3164.2004.00397.x
- Marsella, R. (2005). Calcineurin Inhibitors: A Novel Approach to Canine Atopic Dermatitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *41*(2), 92–97. doi:10.5326/0410092
- Marsella, R. (2012). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, *85*. doi:10.2147/vmrr.s28488
- Marsella, R., Ahrens, K., Wilkes, R., Trujillo, A., & Dorr, M. (2020). Comparison of various treatment options for canine atopic dermatitis: a blinded, randomized, controlled study in a colony of research atopic beagle dogs. *Veterinary Dermatology*. doi:10.1111/vde.12849
- Marsella, R., Segarra, S., Ahrens, K., Alonso, C., & Ferrer, L. (2020). Topical treatment with sphingolipids and glycosaminoglycans for canine atopic dermatitis. *BMC Veterinary Research*, *16*(1). doi:10.1186/s12917-020-02306-6
- Marsella, R. (2021). Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, *32*(6), 547-515. <https://doi.org/10.1111/vde.12965>
- Marsella, R. (2021). Atopic Dermatitis in Domestic Animals: What Our Current Understanding Is And How This Applies to Clinical Practice. *Vet. Sci.* *8*(7): 124. <https://doi.org/10.3390/vetsci8070124>
- Metz, M., Grundmann, S., & Ständer, S. (2011). Pruritus: an overview of current concepts. *Veterinary Dermatology*, *22*(2), 121–131. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00945.x
- Michál'ová, A., Fialkovičová, M. & Vrbanac, Z. (2021). Acupuncture treatment for a dog with allergy – a case report. *Vet. Arhiv*, *91*: 101-108. Doi: 10.24099/vet.arhiv.0957
- Michels, G. M., Ramsey, D. S., Walsh, K. F., Martinon, O. M., Mahabir, S. P., Hoervers, J. D., Walters, R. R. & Dunham, S. A. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal



antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27(6), 478–e129. doi:10.1111/vde.12376

- Moriello, K. (2018). *Structure of the Skin in Dogs*. MDS Veterinary Manual. [Estructura de la piel en perros - Dueños de perros - Manual veterinario de MSD \(msdvetmanual.com\)](#)
- Muller, G. & Kirk, R. (2013). *Small Animal Dermatology*. Elsevier.
- Müller, M. R., Linek, M., Löwenstein, C., Röthig, A., Doucette, K., Thorstensen, K., & Mueller, R. S. (2016). Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, 210, 77–81. doi:10.1016/j.tvjl.2015.11.012
- Mueller, R. S. (2018). Actualización sobre inmunoterapia con alérgenos. *Clínicas Veterinarias de América del Norte: Práctica de Pequeños Animales*. doi:10.1016/j.cvsm.2018.08.001
- Nagle, T. M., Torres, S. M., Horne, K. L., Grover, R., & Stevens, M. T. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of a Chinese herbal product (P07P) for the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 12(5), 265–274. doi:10.1046/j.0959-4493.2001.00267.x
- Nuttall, T. (2008). Management of atopic dermatitis. *Veterinary Focus*, 18(1): 32-39. [https://euvetshop.com/literature/Management\\_of\\_Atopic\\_Dermatitis.pdf](https://euvetshop.com/literature/Management_of_Atopic_Dermatitis.pdf)
- Nuttall, T., Mueller, R., Bensignor, E., Verde, M., Noli, C., Schmidt, V., & Rème, C. (2009). Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 20(3), 191–198. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00756.x
- Nuttall, T. J., Marsella, R., Rosenbaum, M. R., Gonzales, A. J., & Fadok, V. A. (2019). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1291–1300. doi:10.2460/javma.254.11.1291
- Olivry, T., & Sousa, C. A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 317–322. doi:10.1016/s0165-2427(01)00314-2
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., 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(3):233-248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x>
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T. & Prélaud, P. (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International

Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 11, 210  
<https://doi.org/10.1186/s12917-015-0514-6>

- Panteri, A., Strehlau, G., Helbig, R., Prost, C., & Doucette, K. (2015). Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Veterinary Dermatology*, 27(1), 22–e7. doi:10.1111/vde.12278
- Papich, M. G. (2016). Oclacitinib Maleate. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*, 574–576. doi:10.1016/b978-0-323-24485-5.00023-1
- Patel, A. & Forsythe, P. (2010). *Dermatología de pequeños animales*. Elsevier.
- Palmeiro, B. S. (2013). Cyclosporine in Veterinary Dermatology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(1), 153–171. doi:10.1016/j.cvsm.2012.09.007
- Piekutowska, A., Pin, D., Rème, C. A., Gatto, H., & Haftek, M. (2008). Effects of a Topically Applied Preparation of Epidermal Lipids on the Stratum Corneum Barrier of Atopic Dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 138(4), 197–203. doi:10.1016/j.jcpa.2008.01.006
- Pierezan, F., Olivry, T., Paps, J. S., Lawhon, S. D., Wu, J., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S. & Rodrigues Hoffmann, A. (2016). The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27(5), 332–e82. doi:10.1111/vde.12366
- Pinchbeck, L. R., Hillier, A., Kowalski, J. J., & Kwochka, K. W. (2002). Comparison of pulse administration versus once daily administration of itraconazole for the treatment of *Malassezia pachydermatis* dermatitis and otitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(12), 1807–1812. doi:10.2460/javma.2002.220.1807
- Pinto, M., Silva, M. A., Fernandes, B., Bizarro, A. F., Pereira, H. & Lourenço, A. M. (2022). Efficacy and safety of lokivetmab (Cytoint ®) for the control of pruritus and skin lesions in dogs with atopic dermatitis. *Rev Port Imunoalergologia*, 30(1): 21-30. <http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.075>
- Popa, I., Remoue, N., Osta, B., Pin, D., Gatto, H., Haftek, M., & Portoukalian, J. (2012). The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clinical and Experimental Dermatology*, 37(6), 665–671. doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04313.x
- Prada, J. M. (2022). Clinical Guidelines for the Use of Antipruritic Drugs in the Control of the Most Frequent Pruritic Skin Diseases in Dogs. *Vet Sci*, 9(4): 149. <https://dx.doi.org/10.3390/vetsci9040149>

- Proksch, E., Fölster-Holst, R., Bräutigam, M., Sepehrmanesh, M., Pfeiffer, S., & Jensen, J.-M. (2009). Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 7(10),899–910. doi:10.1111/j.1610-0387.2009.07157.x
- Pucheu-Haston, C.M., Bizikova, P., Marsella, R., Santoro, D., Nuttall, T., & Eisenschenk, M. N.C. (2015). Revisión: Linfocitos, citoquinas, quimiocinas y el equilibrio T-helper 1-T-helper 2 en la dermatitis atópica canina. *Dermatología Veterinaria*, 26(2), 124–e32. doi:10.1111/vde.12205
- Rejas, J. (2008). Dermatitis canina por Malassezia. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, IX(5),1-13. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63611397010>
- Ríos, A. M., Verde, M. T. & Yotti, C. L. (2021). *Dermatología clínica en el perro y en el gato*. Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Roussel, A. J., Bruet, V., Marsella, R., Knol, A. C., & Bourdeau, P. J. (2015). Tight junction proteins in the canine epidermis: a pilot study on their distribution in normal and in high IgE-producing canines. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 79(1), 46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4283233/>
- Saevik, B. K., Bergvall, K., Holm, B. R., Saijonmaa-Koulumies, L. E., Hedhammar, A., Larsen, S., & Kristensen, F. (2004). A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 15(3), 137–145. doi:10.1111/j.1365-3164.2004.00378.x
- Sant, R. (2014). Treatment and management of allergic dermatitis in cats and dogs. *Vet Times*. <https://www.vettimes.co.uk/app/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/1/treatment-and-management-of-allergic-dermatitis-in-cats-and-dogs.pdf>
- Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, CM., Eisenschenk, MN., Nuttall, T. & Bizikova, P. (2015). Review: pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Vet Dermatol*. 26(2):84-25. doi:10.1111/vde.12197
- Santoro, D. (2018). Therapies in Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. doi:10.1016/j.cvsm.2018.08.002
- Saridomichelakis, M. N., & Olivry, T. (2016). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, 207, 29–37. doi:10.1016/j.tvjl.2015.09.016
- Scott, D. W., Miller, W. H., Senter, D. A., Cook, C. P., Kirker, J. E. & Cobb, S. M. (2002). Treatment of canine atopic dermatitis with a comercial homeopathic remedy: A single-blinded, placebo-controlled study. *The Canadian Veterinary Journal*, 43(8): 601-603. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC339391/>

- Serrano, A. M. (2015). Apoquel ® (oclacitinib): un avance diferenciador en el manejo del prurito y la inflamación de la piel en perros. *Consulta de Difusión Veterinaria*, 218: 29-30. <https://www.consultavet.org/dossier-apoquel-oclacitinib-un-avance-diferenciador-en-el-manejo-del-prurito-y-la-inflamacion-de-la-piel-en-perros-91>
- Serrano, A. M. (2017). Cytopoint ® (Lokivetmab): El inicio de una nueva era terapéutica en dermatología veterinaria con un producto innovador. *Consulta de Difusión Veterinaria*. 245: 15-17. <https://www.consultavet.org/dossier-cytopoint-lokivetmab-el-inicio-de-una-nueva-era-terapeutica-en-dermatologia-veterinaria-con-un-producto-innovador-173>
- Schilling, J., & Mueller, R. S. (2012). Double-blinded, placebo-controlled study to evaluate an antipruritic shampoo for dogs with allergic pruritus. *Veterinary Record*, 171(4), 97–97. doi:10.1136/vr.100635
- Souza, C. P., Rosychuk, R. A. W., Contreras, E. T., Schissler, J. R., & Simpson, A. C. (2018). A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Veterinary Dermatology*. doi:10.1111/vde.12682
- Steffan, J., Favrot, C., & Mueller, R. (2006). Una revisión sistemática y un metanálisis de la eficacia y seguridad de la ciclosporina para el tratamiento de la dermatitis atópica en perros. *Dermatología Veterinaria*, 17(1), 3–16. doi:10.1111/j.1365-3164.2005.00491.x
- Tamamoto-Mochizuki, C., Paps, J. S., & Olivry, T. (2019). Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? *Veterinary Dermatology*, 30(2), 98–e26. doi:10.1111/vde.12715
- Trautmann, A., Akdis, M., Klunker, S., Blaser, K., & Akdis, C. A. (2001). Role of Apoptosis in Atopic Dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 124(1-3), 230–232. doi:10.1159/000053720
- Wilhem, S., Kovalik, M., & Favrot, C. (2010). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(2), 143–149. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00925.x