



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Alternativas terapéuticas de reciente desarrollo en la dermatitis atópica

Newly developed therapeutic alternatives for canine atopic dermatitis

Autor

Axel Casals Sobreviola

Directora

María Teresa Verde Arribas

Facultad de veterinaria

2018

INDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
LEYENDA	4
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	4
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
→ FISIOPATOLOGIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA	5
Barrera Cutánea.....	5
Th1 y Th2.....	6
IgE.....	7
Citocinas.....	7
IL-31.....	10
Factores implicados en el desarrollo de la dermatitis atópica.	10
→ ASPECTOS CLINICOS DE LA DAC	12
Signos clínicos macroscópicos.....	12
Signos clínicos microscópicos.....	13
Prurito	13
→ DIAGNÓSTICO DE LA DAC	15
Criterios de Favrot	15
CADESI.....	16
Niveles de IgE y la dermatitis atópica intrínseca o atopic-like.....	16
→ TRATAMIENTOS DE LA DERMATITIS ATÓPICA.....	17
Tratamientos tópicos.....	17
Tratamientos sistémicos	17
Inmunomoduladores	24

ANÁLISIS DE CASOS TRATADOS CON OCLACITINIB Y LOKIVETMAB	24
Discusión de los casos analizados	28
CONCLUSIONES.....	29
VALORACIÓN PERSONAL.....	31
BIBLIOGRAFIA	31

RESUMEN

La dermatitis atópica es una dermatopatía de gran importancia en la especie canina por la frecuencia de presentación. Una vez que debuta en el paciente, sabemos que le va a acompañar durante toda su vida en forma de proceso inflamatorio crónico con diferentes grados de prurito y lesiones cutáneas.

El abordaje terapéutico es complejo ya que se deben tener en cuenta diferentes factores como la alimentación, el hábitat del animal, la estación del año, la edad y la raza del paciente, o la forma clínica. El éxito del control de la dermatitis atópica canina se considera un verdadero arte clínico porque será el resultado de una combinación de terapia tópica y sistémica muy adaptada a cada uno de los individuos y sus circunstancias ambientales.

En los últimos años se ha investigado en el desarrollo de nuevas moléculas, como es el caso de oclacitinib, un inhibidor selectivo de las JAK o el lokivetmab que es un tratamiento monoclonal. Estas moléculas suponen una alternativa con muchas ventajas frente a los corticosteroides, que han sido las drogas base de la terapia para la mayoría de los pacientes hasta hace escasos años.

SUMMARY

Atopic dermatitis is a dermatopathy of great importance in the canine species due to its frequency of presentation. Once it debuts in the patient, we know that it will accompany him throughout his life as a chronic inflammatory process with different degrees of itching and skin lesions.

The therapeutic approach is complex as different factors such as feeding, animal habitat, season, age and breed of patient, or clinical form must be taken into account. Successful control of canine atopic dermatitis is considered a true clinical art because it will be the result of a combination of topical and systemic therapy well adapted to each individual and its environmental circumstances.

In recent years, research has been conducted into the development of new molecules, such as oclacitinib, a selective inhibitor of JAK, or lokivetmab, which is a monoclonal treatment. These molecules are an alternative with many advantages over corticosteroids, which have been the mainstay of therapy for most patients until a few years ago.

INTRODUCCION

La dermatitis atópica canina (DAC) es la segunda dermatopatía alérgica más importante en la especie canina. Es un síndrome en el que el perro es sensible a algún tipo de sustancia, sea alérgeno medioambiental, microbiano o alimentario que puede entrar en contacto con el animal por diversas vías. Estos alérgenos pueden producir una serie de signos clínicos, aunque principalmente se asocian con el prurito. En algunos casos, la dermatitis es difícil de tratar por su carácter multifactorial y causa una pérdida de calidad de vida tanto al perro como al propietario [1].

La terapia dirigida a esta enfermedad suele ser compleja, ya que se deben tener en cuenta múltiples factores como el control de los signos clínicos, la eliminación de agentes agravantes de la enfermedad, dietas hipoalérgicas, reducir la exposición a los alérgenos causantes, entre otros. Incluso en algunos casos es imposible identificar el alérgeno al cual el paciente es sensible.

El conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de la dermatitis atópica ha variado mucho en los últimos años, por lo que se ha cambiado el enfoque que tenemos sobre la enfermedad y los tratamientos que utilizamos. Actualmente se conoce que en la fisiopatología de la dermatitis atópica está implicado no sólo un componente inmunológico sino también una disfunción de la barrera cutánea. La alteración de la función normal de la barrera de la piel conduce a una mayor penetración y sensibilización de alérgenos. Estudios recientes han demostrado que la composición del microbioma cutáneo varía según muchos aspectos del propio individuo y está influenciado por aspectos como la edad, el sexo, la higiene, la dieta o el estilo de vida del paciente [2]. Por lo tanto, el enfoque terapéutico ha cambiado desde abordar sólo la anomalía inmunológica (reacción de hipersensibilidad) a intentar tratar y controlar la disfunción de la barrera cutánea [3].

LEYENDA

- CADESI-03 → Índice de Extensión y Gravedad de la Dermatitis Atópica Canina v3
- CD4+ → Linfocito T cooperador
- CD8+ → Linfocito T citotóxico
- DAC → Dermatitis atópica canina
- EVA → Escala visual análoga
- IFN → Interferón
- IgE → Inmunoglobulina E
- IL → Interleucina
- IL-31RA → Receptor A de la interleucina 31
- JAK → Janusquinasa
- JAK-STAT → Transductor de señal y activador de la transcripción- Janusquinasa
- MAPK → Proteínas quinasas activadas por mitógenos
- sc → Subcutáneo
- Th → T-helper

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

La dermatitis atópica es un problema que afecta no solo a los perros sino también a muchas otras especies incluyéndonos los seres humanos. El estudio en profundidad de esta patología tiene gran importancia a nivel científico ya que un mayor conocimiento sobre el prurito y sus mecanismos no solo nos permitiría un mejor control de esta enfermedad multifactorial, sino que nos llevaría a mejorar la mayoría de las dermatopatías pruriginosas presentes tanto en animales como en el ser humano. También la dermatitis atópica es un tema de gran interés práctico al haber cada vez más casos con esta patología. En último lugar no solo nos interesa comprender la propia enfermedad en todos sus términos sino también tratar correctamente a nuestros pacientes mejorando su calidad de vida y la de sus dueños.

Los objetivos planteados para la realización d este trabajo has sido:

- Profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la dermatitis atópica.
- Estudiar los mecanismos implicados en el desarrollo del prurito en la enfermedad alérgica y en el conocimiento de las sustancias que inducen el prurito y valorar la importancia que tienen dentro de la dermatitis atópica.
- Estudiar las opciones terapéuticas desarrolladas en los últimos años para el tratamiento específico de esta enfermedad y mediante el estudio de una serie de casos clínicos del servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, analizar la eficacia de los nuevos tratamientos alternativos (oclitinib y lokivetmab) a los corticoides.

METODOLOGÍA

Partiendo de las dermatopatías más frecuentes en perros, decidí centrarme en el conocimiento en profundidad de la dermatitis atópica. En primer lugar planteé una revisión bibliográfica empezando por una idea general sobre la enfermedad. Posteriormente analicé apartados más precisos de esta patología como los factores que la desencadenan, su fisiopatología y los mecanismos que desencadenan el prurito, que es su principal síntoma. Más adelante completé mi búsqueda con los tratamientos alternativos más innovadores de los últimos diez años comparándolos con los tratamientos que se aplicaban tradicionalmente. Por último, en base a una serie de casos clínicos analicé la utilidad de estos tratamientos recientes, observando la progresión de las diferentes lesiones que padecían los pacientes así como la evolución del prurito en cada uno de ellos.

Los buscadores que utilicé en la revisión bibliográfica fueron Alcorze, Zagan, Wiley Online Library y ScienceDirect y las palabras clave fueron: “Dermatitis atópica canina”, “IL-31”, “Oclacitinib”, “Lokivetmab”, “Prurito”, “IgE” y “Citocinas”

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

→ FISIOPATOLOGIA DE LA DERMATITIS ATOPICA

La dermatitis atópica canina es una enfermedad cutánea crónica, inflamatoria y pruriginosa frecuente en perros y seres humanos, con complicaciones clínicas y patológicas. En las últimas décadas se ha avanzado mucho en la comprensión de este complejo síndrome. En la actualidad, el término dermatitis atópica canina se utiliza para definir una enfermedad clínica asociada a signos clínicos característicos y a la presencia de IgE específica de alérgenos [4], aunque también se ha comprobado que la barrera cutánea, los linfocitos T y las citocinas juegan un papel muy importante dentro de esta enfermedad [5].

Barrera Cutánea

El estudio de la función de la barrera cutánea en la DAC es un tema muy importante a tener en cuenta aunque es relativamente nuevo comparado con lo que se conoce en su contraparte humana. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que existe alguna disfunción de la barrera cutánea, aunque todavía se desconoce si existe un defecto primario o secundario [5]. Algunas

de las lesiones encontradas en la barrera cutánea de animales atópicos son el ensanchamiento de los espacios intercelulares, la retención de cuerpos laminares en los corneocitos y las irregularidades y la fragmentación de las láminas lipídicas. Estos cambios en la barrera son sorprendentemente similares a los reportados en humanos con dermatitis atópica [6].

La relación entre la disfunción de la barrera cutánea y la sensibilización alérgica e inflamación es otro gran problema que tiene dos direcciones: la función de la barrera cutánea se ve empeorada por la inflamación y cuanto peor es la barrera cutánea, más propenso es el animal a una sensibilización alérgica [7].

Th1 y Th2

Tras varios estudios relacionados con los linfocitos T, se hizo evidente que estos juegan un papel crítico en la DAC y que un desequilibrio en las poblaciones de células T determina las diferentes etapas de la enfermedad. En las lesiones cutáneas crónicas por ejemplo, se observa una respuesta mixta de Th1-Th2, posiblemente asociada con autotraumatismo o por una infección secundaria. Las citocinas Th2 juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, son importantes en la fase aguda (12 a 24 horas después de la exposición al alérgeno), mientras que las citocinas Th1 son más relevantes en las fases más crónicas (48 a 96 horas después de la exposición al alérgeno) [8].

Un ejemplo de la importancia de las células T en la DA, es el estudio realizado por A. Jassies-van der Lee et al. (2014) [9], en el que se mostró una respuesta inflamatoria tanto de Th1 como de Th2 en perros con dermatitis atópica. La citocina IL-13, de la respuesta de la Th2, contribuye a la inflamación de la piel al aumentar la producción de IgE, mientras que la citosina IFN- γ , de la respuesta de la Th1 afecta directamente a los queratinocitos provocándoles la apoptosis [9].

En la actualidad, no está claro qué otros subconjuntos de células T-helper desempeñan un papel en la inmunopatogénesis de la DAC [10].

Los resultados del estudio de A. Jassies-Van der Lee et al. (2014) [11] describieron una serie de patrones de distribución de subconjuntos cutáneos de células T, diferenciando entre piel atópica lesional, piel atópica no lesional y una piel sana realizada a modo de control. En la inmunohistoquímica que se realizó, se observó un aumento de las células CD3+ en la piel con lesiones con respecto a las otras dos pieles. Sin embargo, el patrón de distribución de las células CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD8+CD25+ y CD25+FoxP3+ fue similar en todos los tipos de piel [11].(Figura 1)

Cell subset	Distribution	Relative amount of cells		
		AD <u>lesional</u>	AD <u>nonlesional</u>	Healthy <u>control</u>
CD3 ⁺ CD4 ⁺	Epidermis	+	0/+	0
	Superficial dermis	+++	+++	++
	Deep dermis	++	++	+
	Periadnexal	++	++	+
CD3 ⁺ CD8 ⁺	Epidermis	+++	+ /+++	0/+
	Superficial dermis	+++	+++	++
	Deep dermis	+	+	+
	Periadnexal	+	+	+
CD4 ⁺ CD25 ⁺	Epidermis	+	+	0
	Superficial dermis	++	++	++
	Deep dermis	++	++	+
	Periadnexal	++	++	+
CD8 ⁺ CD25 ⁺	Epidermis	+	+	0
	Superficial dermis	+ /++	+ /++	+ /++
	Deep dermis	+	+	+
	Periadnexal	+	+	+
CD25 ⁺ FoxP3 ⁺	Epidermis	0	0	0
	Superficial dermis	+	+	+
	Deep dermis	+	+	+
	Periadnexal (focal)	++ /+++	++ /+++	++ /+++

Figura 1

La cantidad relativa de células se clasificó de la siguiente manera: 0, ninguna, +, pocas, ++, moderadas y +++ muchas. Los datos fueron obtenidos de 5 biopsias de muestras de piel con y sin lesiones y las biopsias fueron tomadas de 5 puntos de la piel distintos. (Jassies-van der Lee A., 2014)

IgE

Otro de los elementos característicos de la DAC son las IgE. Tras el descubrir inicial de la IgE en la DAC, muchos estudios se centraron en investigar la relación entre esta inmunoglobulina y la enfermedad. Se descubrió que la IgE amplifica y aumenta la eficacia en la captura del alérgeno y participa en la respuesta inflamatoria. Sin embargo, si bien la IgE puede estar implicada en la fisiopatología de la mayoría de los casos de DAC, es probable que el desarrollo de la enfermedad dependa de una serie de factores tales como las subpoblaciones de linfocitos T, la alteración en la liberación de mastocitos y una barrera cutánea defectuosa [6].

Citocinas

Las citocinas son proteínas derivadas de la actividad celular del sistema inmunitario, su función es regular e inducir la activación de otras células, servir como puentes de comunicación a nivel celular y actuar como moduladores. Cumplen un papel muy importante en la DAC, ya que su acción sobre las diferentes células o sobre la piel en sí, determinarían muchas de las respuestas y de los cambios propios de la enfermedad [12] [13].

Tabla 1 (Yepes A. G., 2016). Descripción y características de las diferentes citocinas.

Citocina	Fuente	Células y órganos blanco	Efectos biológicos
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliales, células t, fibroblastos, plaquetas	Leucocitos	Quimiotaxis, migración hacia tejidos, activación
Interferón ? (IFN?)	Macrófagos	Células NK, células tisulares	Aumenta la expresión del CMH-1 , estado antiviral, activación de células NK,
IFN ?	Fibroblastos	Células NK, células tisulares	Aumenta la expresión del CMH-1 , estado antiviral, activación de células NK,
IFN ?	Macrófagos, células NK, células TH1- CD8	Macrófagos, células B, T, NK y dendríticas	Activación de macrófagos, , diferenciación de células T (TH1), cambio de clase de células B a IgG, expresión CMH1 y CMH2
IL-1	Macrófagos, células endoteliales y algunas epiteliales	Células endoteliales, hipotálamos, hígado	Activación de células endoteliales, fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda, síntesis de IL-6
IL-2	Macrófagos, células T	Células B, T y NK	Inflamación, proliferación y diferenciación de células T, síntesis de INF? e IL-4, proliferación y diferenciación de células NK, síntesis de anticuerpos.
IL-3	Células T	Células hematopoyéticas inmaduras	Estimula hematopoyesis
IL-4	Células TH2, mastocitos, basófilos,	Células TH2,células B, células epiteliales, macrófagos,	Amplifica el desarrollo de TH2, también cambio de célula B y producción de IgE, reacciones alérgicas, activación de macrófagos, peristalsis gastrointestinal, producción de moco
IL-5	Células TH2, mastocitos	Eosinófilos, linfocitos B	Activación, crecimiento y diferenciación de eosinófilos, estimula la producción de IgA
IL-6	Macrófagos, células endoteliales, células T	Hígado, células B, progenitores leucocitarios	Síntesis de proteínas de fase aguda, proliferación de células B y producción de
IL-7	Fibroblastos, células del estroma de la médula ósea	Progenitores linfoides inmaduros,	Producción de linfocitos B y T
IL-10	Macrófagos, células T reguladoras	Macrófagos, células dendríticas	Inhiben la producción de IL-12 y la expresión de moléculas de clase II del CMH
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	Células T y NK	Diferenciación de TH1, estimula la síntesis de IFN?

IL-13	Células TH2, basófilos, eosinófilos, macrófagos, células Y y NK	Células B, monocitos, células dendríticas, endoteliales, epiteliales, basófilos, fibroblastos	Aumenta la producción de moco y la síntesis de IgE, reacciones alérgicas, proliferación de fibroblastos
IL-15	Macrófagos, otras	Células NK, T	Proliferación de células NK y Linfocitos T CD8
IL-17	Células TH17	Leucocitos, células epiteliales	Estimula la producción de quimiocinas, péptidos antimicrobianos, inflamación, respuesta de neutrófilos
IL-18	Macrófagos	Células T, NK	Síntesis de IFN?
IL-21	Células T	Células B, T, NK	Crecimiento de células B, generación de linfocitos T colaboradores foliculares, proliferación de células T y Nk
IL-22	Células T	Células epiteliales	Estimula la síntesis de péptidos antimicrobianos, promueve la función de la barrera
IL-23	Macrófagos células dendríticas	Células T	Mantenimiento de las células T productoras de IL-17
IL-25	Células TH2	Fagocitos, células T	Estimula la producción de LL-4. IL-5, IL-13, aumenta la expresión del factor de inhibición de migración
IL-27	Macrófagos, células dendríticas	Células T y NK	Diferenciación de TH1, síntesis de IFN?
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales,	Progenitores granulocitos	Estimula la producción de granulocitos
Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos	Macrófagos, células T, endoteliales, fibroblastos	Progenitores mieloides, macrófagos	Estimula la producción de granulocitos y monocitos, activación de macrófagos
Factor estimulante de colonia de monocitos	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y de médula ósea	Progenitores de monocitos	Estimula la producción de monocitos
Factor de células madre	Células del estroma de medula ósea	Células madre hematopoyéticas	Estimula la hematopoyesis
Factor transformador de crecimiento	Células T, macrófagos, otros	Macrófagos, fibroblastos, células T y B	Inhibición del crecimiento y funciones efectoras de las células T, inhibición de la activación de los macrófagos, estimulación de la angiogénesis, aumento de la síntesis de colágeno
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Macrófagos, células T	Células endoteliales neutrófilos, hipotálamo,	Estimula la inflamación, reclutamiento de neutrófilos etc

IL-31

La interleucina-31 (IL-31) es una citocina recientemente descubierta implicada en enfermedades pruriginosas de la piel como la Dermatitis Atópica humana y en la DAC. Primeramente se estudió sobre modelos murinos transgénicos, en los que la sobreexpresión de IL-31 condujo al desarrollo de varios signos típicos de la DA, como aumento de células inflamatorias, prurito agudo, alopecia y otras lesiones cutáneas [14]. Se ha encontrado que la interleucina-31 es elevada preferentemente en condiciones pruriginosas en la piel humana, y los niveles séricos de IL-31 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad en adultos humanos así como en niños con DA [15].

Los receptores de IL-31 se encuentran en diversas células, tales como queratinocitos, macrófagos y eosinófilos, y participan en la regulación de las respuestas inmunológicas en estos tipos de células [16] [17].

En la publicación realizada por A. Gonzales et al. (2013) [15] estudian la generación de la proteína IL-31 canina y su función biológica en esta especie. Se encontró que la IL-31 activa varias vías de señalización celular, como son la vía JAK-STAT así como la vía MAPK. Tras la administración de IL-31 canina a perros, se observó un aumento significativo de los comportamientos pruriginosos. Anteriormente ya se había estudiado la función de esta citosina en ratones y en humanos y se corroboró que tanto en perros como en humanos y ratones encontramos las mismas cascadas de señales. Por lo tanto, la interleucina-31 puede desempeñar un papel en la inducción del prurito en una variedad de especies [15] [16].

En otro estudio realizado por Furue M. et al (2018) [18] sobre la IL-31 y sus receptores, se observó que los niveles de IL-31RA encontrados en los queratinocitos de la piel con lesiones debidas a la DA son significativamente superiores a los niveles observados en pieles normales de perros sanos. La expresión de IL-31RA también aumentó significativamente en la piel de animales con psoriasis, sin embargo fue en menor medida que en la DA. Estos resultados recalcan la importancia del IL-31RA en la fisiopatología de la DA [18].

Factores implicados en el desarrollo de la dermatitis atópica.

La dermatitis atópica canina, que afecta a un porcentaje considerable de la población canina, se ha vuelto más frecuente durante las últimas décadas. Un aumento tan repentino y dramático sugiere que los factores ambientales, además de los factores genéticos, juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad [19] [20].

Estudios recientes realizados por Marsella R., et al. (2009) [19] han demostrado que la DAC tiene numerosas similitudes con su contraparte humana, incluyendo prevalencia, desarrollo, signos clínicos e histológicos, mecanismos inmunológicos y respuesta al tratamiento. Los factores ambientales que influyen en el desarrollo de la DAH han sido ampliamente estudiados, y algunos de ellos pueden ser relevantes para los perros [19].

La llamada "hipótesis de higiene" sugiere que la exposición temprana a los microbios puede influir en el desarrollo del sistema inmunológico, posiblemente promoviendo las respuestas tipo T-helper 1 (Th1) y disminuyendo las respuestas del T-helper 2 (Th2). Por lo tanto, se puede esperar que el mayor uso de antibióticos, vacunas y fármacos antihelmínticos en los perros haya contribuido al aumento de la prevalencia de la DAC [20].

En el estudio de S. Meury, et al. (2011) [20], también se valoró la posibilidad de otros factores como el lugar de paseo de los perros o si el área donde vivían era rural o urbana. También se demostró que las condiciones de cría desempeñan un papel importante en el desarrollo de la DA. Los cachorros que viven al aire libre en un cobertizo tuvieron una incidencia significativamente mayor de desarrollar DAC que los cachorros que viven en una casa durante el primer mes de su vida [20]. Otros factores discutidos en este estudio son la convivencia entre perros y otros animales domésticos o la relación entre el número de baños a la semana y el efecto de la DAC. Esta última correlación se deriva con toda seguridad del hecho de que el lavado del perro es un elemento del tratamiento normal de los perros alérgicos. Sin embargo, también es posible que el baño frecuente elimine el sebo, afectando la capa lipídica epidérmica, comprometiendo así la función de barrera de la piel [20].

Sin embargo en otro estudio realizado por Nødtvedt A. et al. (2007) [21] en Suecia, con perros de raza bóxer, bulterrier y West Highland White terrier, la investigación de los efectos de las variables ambientales y dietéticas seleccionadas sobre el riesgo de DAC no reveló ningún impacto significativo en el sexo, la estación del año, el ambiente (alojamiento, geografía, contacto con animales) y las prácticas de vacunación o desparasitación en la DAC [21].

En otro estudio realizado por K. Jaeger et al. (2010) [23], analizan la predisposición de 12 razas y la distribución de las lesiones de DAC entre tres continentes diferentes y aunque se pueden observar que algunas razas están más predispuestas a padecer DAC que otras, se concluyó que esto podía deberse a variaciones en la incidencia de la raza entre diferentes regiones geográficas o a diferentes fondos genéticos en estas áreas [22] [23].

Por lo tanto, después de analizar una serie de estudios, no está claro todavía si estos factores ambientales y genéticos juegan un papel determinante en el desarrollo de la enfermedad [19] [20].

→ASPECTOS CLINICOS DE LA DAC

Signos clínicos macroscópicos

Clínicamente, la DA canina es muy similar a su contraparte humana tanto en el tipo como en la distribución de las lesiones. Las lesiones agudas consisten en máculas eritematosas, eritema generalizado, vesículas pequeñas y supuración en fases tempranas. En cuanto a las lesiones crónicas podemos encontrar liquenificación, hiperpigmentación, pápulas y pústulas. Algunas de las complicaciones más comunes de esta enfermedad son las infecciones por bacterias y por hongos, excoiaciones y ulceraciones debidas al autotrauma e incluso en algunos individuos podemos llegar a observar rinitis alérgicas y conjuntivitis junto a los brotes de DAC [24] [25].

Clásicamente, las zonas de predilección de la DAC son el hocico, el cuello, el tórax, las áreas periorculares, el pabellón auricular, el área antebraquial, las áreas axilar e inguinal y las extremidades torácicas y pélvicas tanto interdigitalmente como en las superficies palmar y plantar (Figuras 2 y 3). A medida que la enfermedad progresa, las lesiones cutáneas se hacen más evidentes y el prurito aumenta en gravedad [24] [25].



Figura 2

La zona facial es un área común para el prurito en diferentes especies. El eritema y el prurito son los síntomas principales y llevan frecuentemente a excoiaciones. (Marsella R., 2017)



Figura 3
 Las extremidades, el cuello y el pecho son zonas frecuentemente afectadas por el eritema tanto en perros como en personas.
 (Marsella R., 2017)

Signos clínicos microscópicos

La dermatitis atópica canina se caracteriza por un patrón histológico de dermatitis perivascular superficial en el que se pueden encontrar mastocitos, eosinófilos, linfocitos y neutrófilos, dependiendo de la fase en que se halle la reacción inflamatoria. En la epidermis puede observarse exocitosis de granulocitos eosinófilos bajo el estrato córneo y exocitosis de linfocitos (CD4+ y CD8+, con predominio de CD4 en la epidermis de perros con lesiones eritematosas y predominio de CD8 en perros con DAC sin lesiones) [19].

Prurito

El prurito es considerado el signo más importante en las enfermedades inflamatorias de la piel y se clasifica como primario, cuando es el signo inicial de la enfermedad cutánea, o secundario cuando es consecuencia de una complicación posterior. En los trabajos de F. Fogel et al. (2009) [1] explican que el prurito se manifiesta de cinco maneras diferentes: rascado con las patas, el frotado de la cara contra superficies, lamido, mordisqueo y sacudidas de cabeza [1].

El prurito y el dolor se han considerado durante mucho tiempo similares, incluso se catalogaba el prurito como una variante leve del dolor. Sin embargo se ha conseguido diferenciar claramente uno del otro. En el prurito, la sensación es transmitida al cerebro por nociceptores, fibras C desmielinizadas y fibras A delta, que llevan la información desde los nervios periféricos hacia el asta dorsal de la médula espinal. Posteriormente el estímulo viaja a través de la vía espinotalámica hasta la corteza prefrontal, áreas premotoras, corteza somato sensorial primaria y a la corteza cingulada anterior. A nivel cutáneo el prurito se transmite por dos vías diferentes: la vía directa activando los queratinocitos los cuales liberan mediadores que se

unen a pruritoceptores, y por la vía indirecta en la que los queratinocitos activan otras células capaces de liberar sustancias pruritogénicas. [13][16] [26] [27].

También es conveniente saber diferenciar entre prurito agudo y crónico. El prurito agudo es una sensación fisiológica para numerosos estímulos, como por ejemplo eliminar sustancias de la piel o insectos. Sin embargo, el prurito crónico es un signo clínico que afecta significativamente a la calidad de vida tanto en humanos como en animales. Las razones de la persistencia del picor pueden ser múltiples aunque todavía se desconocen cuáles son exactamente ya que no se ha investigado en profundidad el tema [28] [29] [30].

El prurito es una parte importante de los síntomas del paciente en numerosas enfermedades dermatológicas y sistémicas tanto en humanos como en animales. Comparable al dolor crónico, el prurito puede tener un impacto drástico en la calidad de vida del paciente. En los últimos años, como ya he citado anteriormente, se ha conseguido separar dolor y prurito y se ha conseguido avanzar mucho en el área de neurobiología referente al picor. Estos avances ayudaran en un futuro a un mejor diagnóstico y a mejores terapias [28].

En la piel, el prurito está mediado por fibras nerviosas no mielinizadas con terminaciones nerviosas libres que se encuentran en la unión dermo-epidérmica y dentro de la epidermis. En el caso de la dermatitis atópica, se ha sugerido que el aumento de la producción y liberación del factor de crecimiento nervioso de algunas células epidérmicas, como los queratinocitos o los mastocitos, conduce a un aumento de las "fibras pruriginosas" intraepidérmicas en la piel, lo que posiblemente conduce a una exacerbación del prurito. Varios factores que se encuentran en la piel pueden activar las fibras nerviosas sensoriales o moduladoras de su actividad y, por lo tanto, desencadenar, suprimir o exacerbar el prurito [29]. (Figuras 4 y 5)

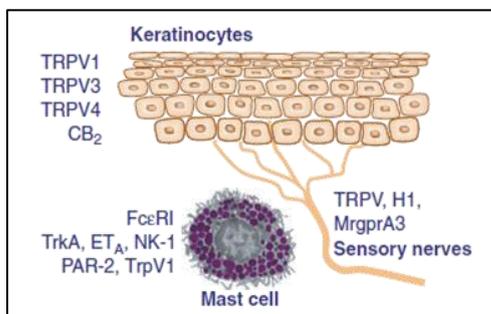


Figura 4
Receptores de prurito en la piel.
(Metz M., 2011)

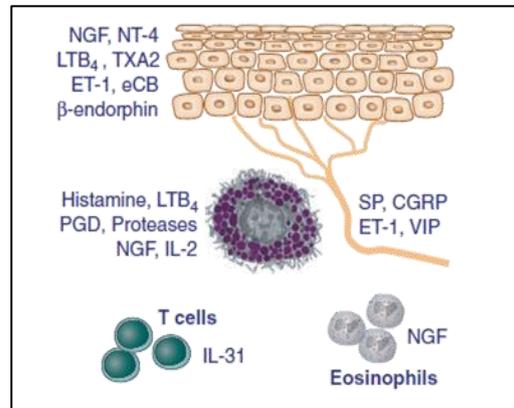


Figura 5
Fuentes celulares de los mediadores del prurito.
(Metz M., 2011)

Los factores más importantes en la estimulación de los pruriceptores son mediadores liberados por las células que se encuentran en la piel. Estos desencadenan una sensación de picor ya sea directamente, al unirse a los pruriceptores, o indirectamente, al liberar otras sustancias. Al inducir la sensación de prurito las fibras nerviosas transmiten esta sensación al sistema nervioso central (SNC). Existe una subpoblación de fibras C no mielinizadas específicas del prurito que responden sólo a la histamina. Sin embargo, se ha podido observar que la histamina no desempeña un papel importante en ciertas enfermedades pruriginosas, sino que muchas fibras nerviosas que conducen el prurito son independientes de esta última [29] [31].

→DIAGNÓSTICO DE LA DAC

A pesar de los muchos esfuerzos realizados para identificar una "prueba diagnóstica" para la DA canina, el diagnóstico sigue siendo clínico. A lo largo de los años se han considerado una gran variedad de criterios clínicos con sensibilidad y especificidad variables. Independientemente de los criterios, el diagnóstico se basa en la historia clínica, los signos clínicos y la exclusión de otras enfermedades pruriginosas. La detección de IgE específica de alérgenos ambientales se considera un criterio menor. Por lo tanto, las pruebas de alergia para detectar IgE no se pueden utilizar con fines diagnósticos, precisos o definitivos, ya que no tienen un criterio determinante en la enfermedad. Por lo tanto tendremos que diagnosticar esta enfermedad mediante una serie de criterios clínicos [32] [33] [34].

Criterios de Favrot

Los criterios clínicos de Favrot pueden orientarnos a la hora de determinar si un perro sufre DAC.

1. Aparición de signos de menos de 3 años de edad
2. Perro que vive principalmente en interiores
3. Prurito sensible a los glucocorticoides
4. Prurito sinusoidal al inicio (es decir, prurito alesional)
5. Pies delanteros afectados
6. Pabellones del oído afectados
7. Márgenes de la oreja no afectados
8. Área dorso-lumbar no afectada

Una combinación de cinco de estos criterios cumplidos, tiene una sensibilidad diagnóstica del 85% y una especificidad del 79% para diferenciar a los perros con DAC de los perros con prurito

crónico o recurrente sin DAC. Añadiendo un sexto criterio cumplido, aumenta la especificidad hasta el 89% pero disminuye la sensibilidad al 58% [35].

CADESI

Varias escalas clínicas han sido empleadas a lo largo del tiempo, pero ninguno de estos sistemas de puntuación se probaron alguna vez para determinar su validez y fiabilidad. En 1997 Olivry T. et al crearon la primera versión del Índice de Extensión y Gravedad de la Dermatitis Atópica Canina o CADESI. Este sistema de puntuación recoge los 3 signos principales de la DAC en 23 lugares distintos del cuerpo del perro y los clasifica en 4 niveles de severidad ([0] ninguno, [1] leve, [2] moderado y [3] grave). Esta versión fue ampliada teniendo en cuenta las anteriores escalas CADESI redistribuyendo y aumentando las partes del cuerpo examinadas a 62, usando una lesión adicional para reflejar el prurito subyacente, la alopecia autoinducida, y aumentando el rango numérico de gravedad para cada lesión pasando a tener 6 niveles en vez de 4. En el CADESI-03 la puntuación máxima también aumento llegando a 1240 [36].

Niveles de IgE y la dermatitis atópica intrínseca o atopic-like

Tradicionalmente la causa de DAC se había atribuido a una hipersensibilidad de tipo I hacia alérgenos medioambientales tales como el polvo, pólenes de pastos, árboles, malezas, hongos, insectos y especialmente a ácaros conllevando a una enfermedad inflamatoria pruriginosa [32]. Actualmente, en medicina veterinaria, el término DA se utiliza con frecuencia como sinónimo de enfermedad cutánea ambiental y alérgica y la presencia de IgE se considera uno de los criterios para su diagnóstico clínico, sin embargo podemos encontrar casos donde no encontramos una respuesta de las IgE en el paciente. Por lo tanto encontraremos 2 enfermedades distintas:

Dermatitis atópica canina: Enfermedad cutánea alérgica inflamatoria y pruriginosa genéticamente predispuesta con características clínicas asociadas con los anticuerpos IgE más comúnmente dirigidos contra los alérgenos ambientales [37].

Dermatitis canina atopic-like o dermatitis atópica canina intrínseca: Una enfermedad inflamatoria y pruriginosa de la piel con características clínicas idénticas a las observadas en la dermatitis atópica canina en la que no se puede documentar una respuesta de IgE a alérgenos ambientales u otros alérgenos [37].

Es decir, no está claro si la presencia o no de IgE representa una etapa temprana del propio síndrome o si es un subtipo totalmente distinto. Actualmente, estos dos tipos de casos son indiferenciables clínicamente [38].

→ TRATAMIENTOS DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Podemos encontrar todo tipo de tratamientos para la dermatitis atópica, unos más eficaces y otros más innovadores. Tenemos 3 tipos de tratamientos; tratamientos tópicos sintomáticos, tratamientos sistémicos sintomáticos y tratamientos inmunomoduladores.

Tratamientos tópicos

- 1º. Tratamiento a corto plazo con glucocorticoides tópicos. Los glucocorticoides tópicos reducen eficazmente los signos clínicos de la DAC, pero existe el riesgo de atrofia cutánea con su uso prolongado [39].
- 2º. Tratamiento mediante champús. Ayudan en la restauración de la barrera epidérmica incorporando componente lipídico como las ceramidas y los ácidos grasos esenciales [39].
- 3º. Tratamiento con Tacrolimus y Pimecrolimus. Los inhibidores de la calcineurina aunque pueden reducir los signos clínicos de la DAC, tienen una acción lenta que los hacen inadecuados para los brotes agudos [39].

Tratamientos sistémicos

- 1º. Tratamientos con Antihistamínicos orales. Los antihistamínicos orales de tipo 1 podrían proporcionar un beneficio pequeño y limitado en algunos perros con DAC [39].
- 2º. Ácidos grasos esenciales. La utilización de ácidos grasos esenciales puede influir en la capa lipídica superficial de la piel mejorando la calidad del pelaje. También podrían proporcionar pequeñas mejoras en la reducción de los signos clínicos de la DAC, sin embargo no son adecuados como tratamientos únicos de la DAC [39].
- 3º. Tratamiento mediante glucocorticoides orales. La prednisolona oral, la prednisona o la metilprednisolona mejoran los signos clínicos de los perros con DAC. Los efectos secundarios de los glucocorticoides orales son generalmente proporcionales a la potencia del medicamento, la dosis y la duración de la administración [39].
- 4º. Ciclosporina A. La ciclosporina es un inmunosupresor beneficioso para el tratamiento de la DAC. Aunque los glucocorticoides y el oclacitinib conducen a una mejoría más rápida, la ciclosporina puede combinarse con la prednisolona oral para acelerar el inicio de la mejoría clínica [39].

5º. Oclacitinib. El oclacitinib (Apoquel®) es un nuevo inhibidor de la janus quinasa (JAK), aprobado para el control/tratamiento del prurito asociado a la dermatitis alérgica y el control/tratamiento de la dermatitis atópica en perros de 12 meses de edad o más [40] [41]. Se ha utilizado una amplia variedad de terapias tópicas y sistémicas para el tratamiento a corto y largo plazo de las enfermedades alérgicas de la piel en perros, sin embargo la mayoría de los estudios tienen una duración demasiado corta y ningún estudio se ha extendido más allá de 1 año [40] [41]. A medida que se ha ido conociendo el funcionamiento de las citocinas, se han desarrollado nuevas moléculas que inhiben su actividad y se están aplicando tanto en medicina humana como en veterinaria. Los inhibidores janus quinasa, como el oclacitinib, pueden inhibir la función de alguna otra citocina, aunque queda un largo camino para comprender en su totalidad los efectos a largo plazo de la inhibición de estas vías [42].

En el estudio realizado por S. B. Cosgrove et al (2013) [44] sobre la eficacia, seguridad y calidad de vida que ofrece el oclacitinib se evaluaron 247 perros, de los cuales 219 fueron inscritos con un diagnóstico de DA crónica [43] [44]. El estudio constó de perros de una edad media de 6.8 años. Más del 75% de los perros eran de raza pura, con machos y hembras representados de forma aproximadamente igualitaria [44].

A lo largo del estudio se puede observar que los valores en los análisis de la hematología y en la bioquímica se mantuvieron en rangos normales. Los valores para los marcadores hepáticos y renales tampoco se vieron afectados por la administración del oclacitinib. Un pequeño número de perros fueron reclutados con valores de creatinina (2%) o nitrógeno ureico en sangre (4.5%) elevados fuera del rango normal, los cuales permanecieron estables o disminuyeron con el tiempo [43].

En otro estudio realizado por C. Gadeyne et al (2014) [45] evaluaron la eficacia y la seguridad del oclacitinib en comparación con la prednisolona, para el control del prurito y los signos clínicos asociados con la dermatitis atópica canina [45].

Los perros se asignaron al azar a uno de los dos grupos de tratamiento, oclacitinib o prednisolona, en una proporción equitativa. A los perros se les administraron tabletas de oclacitinib por vía oral a una dosis de 0,4-0,6 mg/kg dos veces al día (lo más cerca posible de un intervalo de 12 horas) durante 14 días, y posteriormente se disminuyó la administración a una vez al día, manteniendo la misma dosis hasta finalizar el estudio. A los perros del otro grupo se les administraron comprimidos de prednisolona de 5 mg por vía oral a una dosis de 0,5-1,0 mg/kg una vez al día durante 6±1 días, seguido de la misma dosis a días alternos hasta la finalización del estudio.

Los propietarios realizaron una evaluación del prurito mediante una escala visual analógica (EVA) dos veces en el día 0 (antes del tratamiento y entre 2-6h después del primer tratamiento), luego en los días 1, 6 ± 1 , 14 ± 2 y 28 ± 2 (o el último día de estudio si el perro fue retirado antes). Los veterinarios lo valoraron también mediante una escala visual analógica en el día 0.

El último día del estudio, o antes si el perro fue retirado del estudio, los propietarios y los veterinarios evaluaron el estado de salud del perro en respuesta a los tratamientos propuestos. La mejora se evaluó utilizando una línea de EVA de 10 cm en la que en un extremo encontrábamos “sin mejoras” mientras que en el otro encontraríamos “resultados excelentes”. Al final del estudio, se midió y se registró la distancia desde la marca de “sin mejoras” hasta la marca del propietario o del veterinario.

En la escala visual analógica valorada por los veterinarios, ambos tratamientos fueron igual de eficaces al comienzo del estudio. La EVA disminuyó rápidamente el día 6 de tratamiento para ambos tratamientos. En el caso de la prednisolona, el porcentaje de reducción no varió mucho hasta el final del estudio. Sin embargo, en el caso del oclacitinib, la reducción de la EVA se extendió hasta el día 14 (coincidiendo con el final de dos dosis diarias). En el día 28 sin embargo, el porcentaje de reducción del prurito era mayor en el caso de la prednisolona.

Algunas de las alteraciones más frecuentemente observadas en los perros tratados con prednisolona fueron el aumento de la fosfatasa alcalina por encima del rango normal y el aumento de los valores medios de albúmina y de colesterol pero estos últimos siempre dentro de rangos de referencia normales. No hubo cambios importantes con respecto a los recuentos sanguíneos completos de todos los perros.

Los resultados del estudio demostraron que el oclacitinib reduce el prurito en perros que sufren de dermatitis atópica, así como la prednisolona. El hecho de que la dosis de prednisolona disminuyera después de 6 días de tratamiento, mientras que el oclacitinib no disminuyó hasta después de 14 días, podría explicar las diferencias estadísticas a favor del oclacitinib el día 14.

En conclusión, este estudio proporciona evidencia de que el oclacitinib administrado por vía oral en la dosis recomendada reduce el prurito y los signos clínicos asociados con la dermatitis atópica a un nivel comparable con la eficacia de la prednisolona administrada a una dosis de

0,5-1,0 mg/kg diarios durante 6 días seguidos y posteriormente administrando la misma dosis a días alternos [45].

6º Lokivetmab. El lokivetmab es un anticuerpo monoclonal caninizado que se une específicamente al IL-31 circulante, por lo que inhibe su unión al receptor IL-31. En el estudio realizado por H. Moyaert et al (2017) [46] la neutralización de la IL-31 después de la administración s.c. del lokivetmab dio como resultado una reducción del prurito hasta por 8 semanas en una única dosis. Un ensayo clínico en perros con dermatitis atópica, mostró que una administración repetida de lokivetmab (2,0 mg/kg) s.c. en un intervalo de 14 días redujo las puntuaciones de prurito y lesión cutánea en comparación con el placebo. Estos resultados apoyan el punto de vista de que la IL-31 es una citoquina clave que provoca signos clínicos de prurito e inflamación en perros con DA [46].

El objetivo del estudio era observar la eficacia y la seguridad que proporciona el lokivetmab y demostrar que es igual de eficaz que la ciclosporina tratando manifestaciones clínicas de dermatitis atópica canina. El estudio constó de dos fases, una fase comparativa a ciegas controlada por ciclosporina durante los primeros tres meses y una segunda fase a sabiendas de seis meses para un subconjunto de animales tratados con lokivetmab.

Se reclutaron perros con DA de 40 centros veterinarios diferentes en Bélgica (n = 5), Holanda (n = 3), Francia (n = 21) y Alemania (n = 11). Los perros eran de propietarios, de seis meses de edad o más, pesaban entre 3 y 80 kg y tenían buena salud en general, además de un historial documentado de DA crónica, no estacional. Cada animal fue asignado aleatoriamente a ciclosporina oral diaria (T01) o a lokivetmab inyectable mensual (T02) en una proporción equitativa en el día cero. El lokivetmab se administró entre 1 y 3,3 mg/kg dependiendo del peso del perro.

Se demostró que el lokivetmab no era inferior a la ciclosporina con respecto al porcentaje de reducción del prurito al día 28 con respecto al valor inicial para la EVA del prurito. En cada punto de control del estudio después del día 0, las medias del EVA del prurito evaluadas por el propietario fueron significativamente más bajas en el grupo de animales tratados con lokivetmab que las del grupo de animales tratados con ciclosporina.

Las reducciones en los datos de puntuación de la EVA del prurito y CADESI-03 presentados en el estudio, proporcionaron pruebas adicionales de que la neutralización de la IL-31 tiene un efecto anti-pruriginoso y antiinflamatorio en la DA y que esta enfermedad está asociada con la

desregulación de la IL-31. El tratamiento con lokivetmab demostró no sólo no ser inferior al tratamiento con ciclosporina para el control del prurito, sino que las puntuaciones medias de prurito también fueron significativamente inferiores en comparación con el tratamiento con ciclosporina [46].

Debido a la complejidad y a la naturaleza multifactorial de la DA, se sabe que un solo tratamiento no suele controlar perfectamente la enfermedad. Por lo tanto, en algunos perros, el bloqueo selectivo de las vías de la IL-31 puede no ser tan efectivo como otros productos de amplio espectro. Sin embargo, en otros muchos perros, la DA puede estar únicamente relacionada con la vía de la IL-31, y el uso exclusivo del lokivetmab puede ser un tratamiento muy eficaz en comparación a otros menos específicos. También en algunos casos aislados se ha observado una falta de respuesta parcial o total al tratamiento con anticuerpos monoclonales [3] [46].

Los datos hematológicos y bioquímicos no variaron de los rangos normales durante los días en los que se administró el lokivetmab solo o combinado con una amplia variedad de medicamentos y vacunas de uso común en la medicina veterinaria.

Debido a que el lokivetmab es un anticuerpo monoclonal caninizado, hay una disminución del riesgo de inmunogenicidad en la especie objetivo, aunque todos los anticuerpos monoclonales terapéuticos siguen siendo inmunogénicos hasta cierto punto.

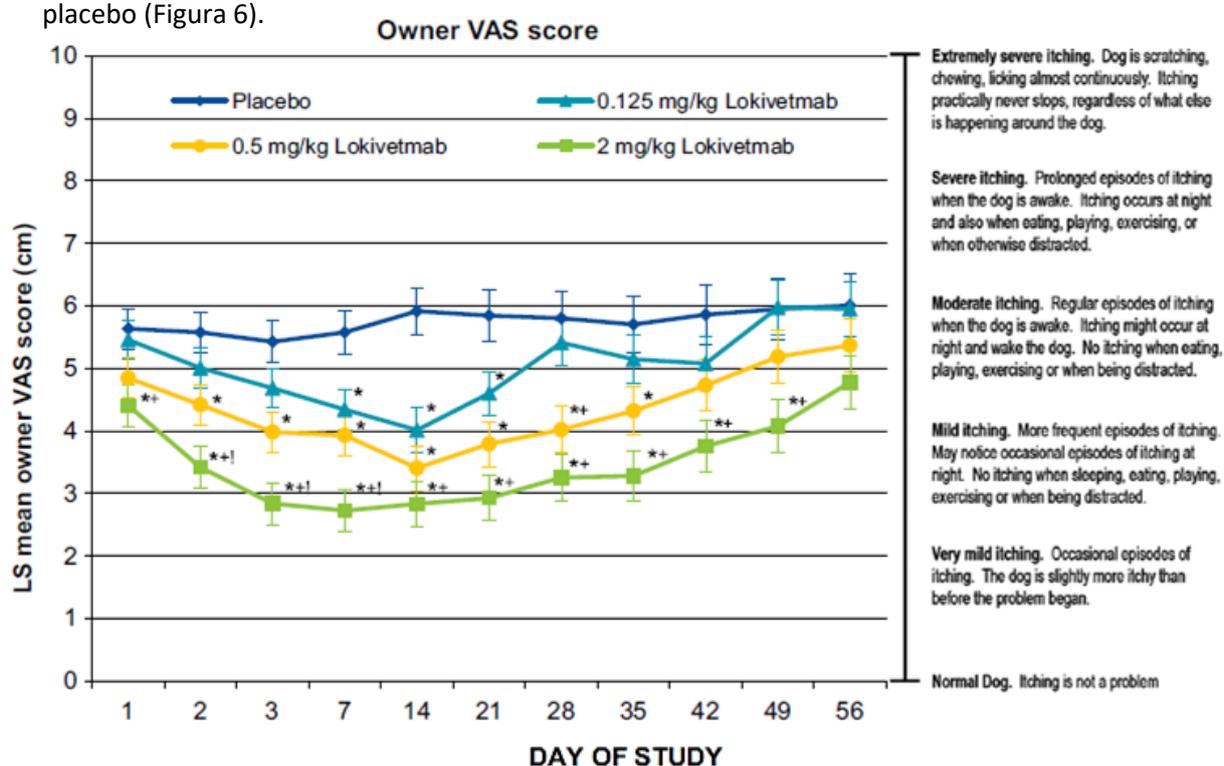
En conclusión, este estudio demostró que el lokivetmab a una dosis mínima de 1 mg/kg s.c. repetida a intervalos mensuales, proporcionó una reducción del prurito continuada. La eficacia contra el prurito del lokivetmab fue mayor que la observada con la ciclosporina, aunque el efecto de ambos tratamientos sobre las lesiones cutáneas fue muy parecido. Esta dosificación mensual puede ser una gran ventaja con respecto al resto de los tratamientos ya que ayuda a mantener el cumplimiento tanto por parte de los perros con DA como por sus dueños y es una forma sencilla para realizar un seguimiento regular de perros con DA crónica cuando se les tenga que volver a administrar el tratamiento [46].

En otro estudio realizado por G. M. Michels et al (2016) [47] se centraron exclusivamente en los beneficios del lokivetmab sin compararlo con otro tratamiento antipruriginoso. El objetivo específico del estudio fue identificar la dosis de lokivetmab que proporcionara una eficacia sólida para reducir el prurito y observar la variabilidad del CADESI-03 durante al menos 1 mes.

Inicialmente, los propietarios evaluaron a los perros para su ingreso al estudio basándose en una puntuación de prurito de al menos 3 cm (escala de 10 cm) en la EVA y los veterinarios se basaron en una puntuación CADESI-03 de al menos 30 de 1240 puntos posibles.

Después se asignó aleatoriamente a los perros para recibir placebo o lokivetmab a 3 tipos diferentes de dosis: 0,125, 0,5 o 2,0 mg/kg.

En las puntuaciones de la EVA de los propietarios, el placebo tuvo una puntuación siempre más elevada que cualquier dosis administrada de lokivetmab. En todo momento en el estudio, la escala EVA siempre fue menor en perros tratados con lokivetmab que en los tratados con placebo (Figura 6).



Lokivetmab (mg/kg)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42	Day 49	Day 56
Number of dogs on study per treatment group											
0	48	48	44	44	39	26	28	22	23	22	20
0.125	50	49	50	51	46	46	42	31	31	27	28
0.5	46	47	48	49	44	43	41	36	35	26	28
2.0	46	46	44	45	45	44	42	35	38	32	33

Figura 6

Puntuaciones de la Escala EVA realizadas por los dueños después de la administración de lokivetmab a diferentes dosis y de un placebo.

* →Significativamente diferente al placebo

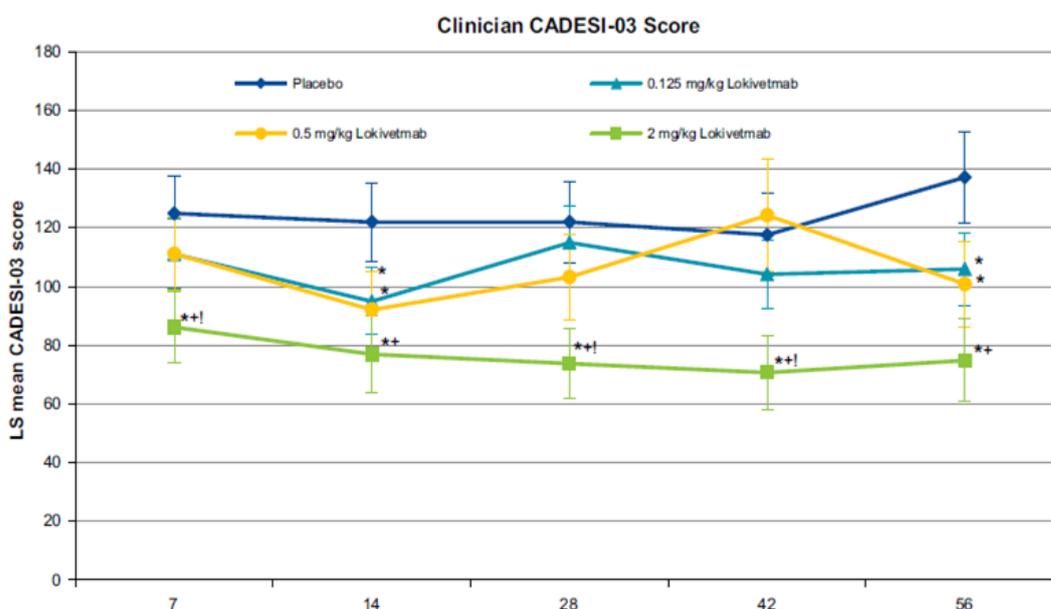
+ →Significativamente diferente a la dosis de 0.125 mg/kg de lokivetmab.

! →Significativamente diferente a la dosis de 0.5 mg/kg de lokivetmab.

(Michels G. M, 2016)

En cuanto a las puntuaciones medias que los clínicos dieron, el placebo tuvo la puntuación más elevada a los 56 días del estudio. Tampoco hubo una variación muy elevada en todas las clínicas que participaban en el estudio probando la homogeneidad del tratamiento. (Figura 7)

No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto al porcentaje de perros clasificados como normales (\leq de una posible puntuación de 1240) para las puntuaciones CADESI-03 después del tratamiento ($P > 0,05$).



Day of study

Lokivetmab (mg/kg)	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42	Day 56
	Number of dogs on study per treatment group				
0	49	41	30	24	23
0.125	53	47	43	30	29
0.5	50	47	45	35	30
2.0	47	45	43	40	34

Figura 7

Puntuaciones de la Escala CADESI-03 realizadas por los clínicos después de la administración de lokivetmab a diferentes dosis y de un placebo.

* →Significativamente diferente al placebo

+ →Significativamente diferente a la dosis de 0.125 mg/kg de lokivetmab.

! →Significativamente diferente a la dosis de 0.5 mg/kg de lokivetmab.

(Michels G. M, 2016)

Los resultados de este estudio concluyen que la neutralización de la IL-31 consiguió una mejoría en las puntuaciones del prurito en comparación con los placebos en los momentos iniciales y el CADESI-03 siempre tuvo un mejor resultado en los animales tratados con el lokivetmab. Incluso con la dosis más baja de lokivetmab (0.125mg/kg) las puntuaciones del CADESI-03 fueron mejores que las de los pacientes con placebo.

Como se esperaba, en base a la alta afinidad y especificidad del lokivetmab para la IL-31, no hubo evidencia clínica de interferencia con la eficacia o interacciones adversas cuando se administró con otros productos terapéuticos actualmente disponibles. Aunque este estudio mejoró la comprensión de la IL-31 y del uso exclusivo del lokivetmab, todavía son necesarios estudios adicionales para determinar si el uso de varios tratamientos que reducen la IL-31 tendrá como resultado un efecto terapéutico aditivo [39] [47].

Inmunomoduladores

1º Implementación de la inmunoterapia específica para alérgenos (ASIT) [39].

ANÁLISIS DE CASOS TRATADOS CON OCLACITINIB Y LOKIVETMAB

Los siguientes casos se han obtenido de la base de datos de casos clínicos del Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza entre los meses Abril y Mayo de 2018. A todos ellos se les administró Oclacitinib (Apoquel®) y/o Lokivetmab (Cytopoint®) para tratarlos frente a dermatitis atópica y las lesiones que padecían. En todos los casos, para descartar otras enfermedades, se realizó un raspado, una citología de superficie, una tricografía, un cultivo micológico, ensayos terapéuticos frente a parásitos externos y dieta de eliminación antes de diagnosticar la dermatitis atópica.

En la siguiente tabla (TABLA 2) se recogen las características de cada uno de los casos, el tratamiento aplicado y la respuesta al mismo.

Tabla 2. Características de los casos tratados en el HV.UZ con oclacitinib y/o lokivetmab durante el periodo indicado de la realización de este TFG.

	RAZA	SEXO	EDAD	PESO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	RESPUESTA
CASO A	Pomeranian	H	3 años	1,2kg	Rascado y pérdida de peso. Dermatitis atópica con prurito generalizado y eritema periorcular en pabellones y en la zona podal. Prurito 10/10	Se empezó con hidroxicina y estuvo con Apoquel desde noviembre de 2016 hasta julio de 2017 cuando se pasó a Cytospor de 4mg	El prurito bajo a 0/10 después del Cytospor
CASO B	Perro de Aguas	M	1 año	18kg	Eritema y pápulas en axilas, zona ventral de tórax y en la zona plantar; eritema y liquenificación en codos y corvejones. Prurito 8-9/10	No tolera corticoides orales porque le producen efectos anómalos. Se probó con Apoquel pero no le reducía el prurito. Finalmente el tratamiento fue corticoides tópicos y baños.	El prurito pasó a 5-6/10
CASO C	Dálmata	H	7años	19kg	Papulopústulas en mentón, zona facial, en patas y en la zona abdominal. Otitis eritematosa ceruminosa y pabellones con escamas y costras. Prurito 7-8/10 Además sufría de foliculitis bacteriana inducida por la dermatitis atópica.	Apoquel 16mg cada 12h.	No hubo respuesta a el Apoquel y se pasó a prenisolona, empezando con 15mg/12h en dosis decrecientes hasta 5mg cada 2 días. Prurito 1-2/10

CASO D	Carlino	H	9años	12kg	Prurito generalizado, alopecias multifocales en el dorso, eritema plantar y granulomas interdigitales, otitis eritematosa ceruminosa bilaterales recidivantes e hiperpigmentación ventral. Además sufre FB (foliculitis bacteriana) producida por DA. Prurito 8/10	Se empezó con corticoides tópicos baños y antibióticos. En octubre de 2016 se pasó al Apoquel, bajando el prurito a 5/10. En octubre de 2017 se pasó al Cytopoint 20mg y prurito bajo a 3/10	Se bajó el prurito a 3/10 y se eliminaron todos los síntomas menos el eritema en los pabellones y la hiperpigmentación.
CASO E	Schnauzer	M	8años	13kg	Collaretes, papulopústulas en zona dorsal y ventral del torax, hiodermatitis eritematosa en patas anteriores. Prurito 8/10	Se empezó a tratar con Apoquel en agosto de 2017 y el prurito bajo a 1/10 y se eliminaron los síntomas. En mayo de 2018 se propuso el uso de Cytopoint.	Prurito 1/10 con eliminación de los síntomas.
CASO F	Perro de Aguas	M	7años	29kg	Conjuntivitis alérgica, pododermatitis eritematosa. Prurito 9/10. Además sufría de alergia alimentaria.	En enero de 2018 se trató con Apoquel de 16mg/12h pero le producía diarreas y vómitos, aunque el prurito bajaba a 0/10. Se redujo la dosis a 8mg/12h.	Eliminación de efectos secundarios tras la bajada de la dosis y prurito 1/10
CASO G	Bichón Maltes	H	2años	6kg	Pododermatitis con prurito 8-9/10 en las patas.	Se empezó con hidroxicina sin efecto ninguno. En 2017 se empezó con Apoquel e inicialmente tuvo un efecto favorable. Posteriormente empeoró. En mayo de 2018 se pasó al Cytopoint.	Síntomas controlados y prurito 1/10

CASO H	Bichón Maltes x Pekines	M	6años	7,5kg	Otitis alérgica y prurito generalizado 8/10	Se empezó con Apoquel de 5,4mg/24h y el prurito bajó a 2/10. Mantenimiento con media pastilla de 5,4mg/24h	Bajada del prurito a 2/10
CASO I	American Staffordshire Terrier	H	9años	25kg	Alopecias multifocales por FB, eritema perianal y pododermatitis con fístulas interdigitales. Anteriormente había sufrido de pioderma profunda en extremidades. Prurito 8-10/10	Ciclosporina entre septiembre de 2016 y marzo de 2017 pero le producía gastritis. A partir de entonces se empezó con Apoquel de 16mg con pastilla y media al día. El prurito bajó a 3/10. En julio de 2017 se pasó a Cytopoint.	Bajada del prurito a 3/10 con Apoquel, pero el Cytopoint no tuvo efecto por lo que se siguió con el tratamiento anterior.
CASO J	Pastor Alemán	M	9años	35kg	Otitis eritematosa lateral, pododermatitis y eritema facial.	Cortisona con efectos positivos. En mayo de 2018 se pasó a Apoquel de 16mg.	Buena respuesta al Apoquel.
CASO K	Perro de Aguas	H	6años	22kg	Prurito en la zona lateral del tronco, eritema en abdomen y en la zona ventral e hipotricosis por rascado. Además de la DA sufría alergia a la picadura de las pulgas. Prurito 7/10	Se empezó con Apoquel en abril de 2017 hasta enero de 2018. No habiendo rascado. En febrero de 2018 se pasó a Cytopoint de 20mg.	Prurito 0/10 con el Apoquel. Con el Cytopoint no se controlaba el prurito y en mayo de 2018 se volvió a añadir Apoquel.
CASO L	Labrador x Pastor Belga	H	8años	25kg	Eritema y pápulas en abdomen, liquenificación en zona posterior de las patas posteriores, eritema en los pabellones y en la zona interdigital. Inflamación de párpados y belfos. Prurito 8/10	Se controló con Urbasón hasta abril de 2018, cuando se empezó con Apoquel con 16mg/12h. Mantenimiento con 8mg/24h	El prurito descendió hasta 3/10 con el Apoquel.

CASO M	Teckel de pelo duro	H	7años	11kg	Eritema y papulopústulas en zona ventral de abdomen; hipotricosis con escamas y costras en la zona lateral y dorsal del tronco; y eritema plantar en las cuatro extremidades. Además otitis eritematosa. Prurito 8-9/10	Se empezó con prednisolona y en octubre de 2014 se empezó con Apoquel de 5,4mg/12h. Control con una pastilla de 5,4mg/24h. En enero de 2018 se empezó el uso de Cytopoint.	Con el Apoquel se bajó a 3/10 de prurito. Sin embargo el Cytopoint no tuvo efecto y se volvió al anterior tratamiento.
CASO N	West Highland White Terrier	M	14años	10kg	Otitis eritematosa recidivante y eritema y prurito generalizados. Prurito 7-8/10	Se empezó con metilprednisona. En abril de 2018 se empezó a usar Apoquel de 5,4mg/12h. En mayo se controla con media pastilla cada 24h.	Mejora sustancial de los síntomas y prurito 1/10
CASO O	Perro de Aguas	M	3años	22kg	Papulopústulas, eritema abdominal, en el tórax y en la parte posterior de las patas e inflamación de los belfos. Prurito 10/10	Se empezó con prednisolona y ciclosporina. En mayo de 2017 se pasó a Apoquel 16mg/24h hasta julio de 2017 cuando se empezó con Cytopoint 30mg.	Con el tratamiento inicial se mantuvo un buen control pero se presentaban efectos secundarios. Con el Cytopoint mejoró sustancialmente bajando el prurito a 2/10
CASO P	Pastor Alemán	H	10años	38kg	Eritema y liquenificación ventral y en los pabellones, hipotricosis, descamación dorsolumbar, pododermatitis. Prurito 9-10/10	Se empezó con corticoides y en julio de 2017 se pasó a Apoquel de 16mg. En agosto de 2017 se pasó a Cytopoint.	Buen control con el Apoquel al igual que con el Cytopoint con el que disminuyó el prurito a 2/10. Persisten algunas lesiones interdigitales

Discusión de los casos analizados

Dentro de los casos analizados podemos encontrar varias razas distintas: 1 pomeranian, 4 perros de aguas, 1 dalmata, 1 carlino, 1 schnauzer, 1 bichon maltes, 1 American Staffordshire Terrier, 2 pastores alemanes, 1 teckel, 1 West Highland White Terrier y 2 perros mestizos. De

entre ellos hay 9 hembras y 7 machos con una media de edad de 6.8 años siendo de 14 años el perro más anciano y 1 año el perro más joven. El peso medio es de 18.3 kg siendo 38kg el perro más pesado y 1.2kg el perro más ligero.

Con respecto a los signos clínicos y a las lesiones, en todos los casos encontramos 2 signos clínicos característicos de la DAC, el prurito y el eritema. Las lesiones más comunes observadas en los pacientes fueron la otitis eritematosa en 6/16 casos, la pododermatitis en 6/16 casos, papulopústulas en 4/16 casos, liquenificación en 3/16 casos e hipotricosis en 3/16 casos.

Al inicio del tratamiento los perros tenían una media de prurito de 8.48 en la escala EVA, mientras que la media de prurito después de la aplicación de oclacitinib y/o lokivetmab fue de 1.69/10 en los 13 casos en los que hubo mejoría con una de las 2 moléculas.

En referencia al oclacitinib, solamente uno de los casos tratados con esta molécula tuvo efectos secundarios y en 14 de los 16 casos tuvo un efecto beneficioso reduciendo el nivel de prurito. Aunque en los 2 casos restantes no hubo respuesta por parte del oclacitinib, no se comprobó la eficacia del lokivetmab en ellos.

El lokivetmab tuvo un 66.6% de eficacia en los 9 pacientes tratados mientras que el oclacitinib tuvo un 87.5% de eficacia en los 16 pacientes en los que se utilizó.

Por último cabe destacar la eficacia de ambas moléculas ya que administrando oclacitinib y/o lokivetmab hubo una mejoría sustancial de los valores del prurito y de los síntomas en un 87.5% de los perros.

CONCLUSIONES

De la revisión bibliográfica cabe destacar las siguientes conclusiones en relación a la DAC:

- Gracias a su similitud con la DA humana se ha conseguido averiguar más sobre esta patología en perros, aunque todavía son necesarios más estudios relacionados con otras dermatopatías y averiguar si es posible que estén relacionadas con la dermatitis atópica.
- En cuanto al diagnóstico, todavía queda mucho camino por recorrer, ya que, no hay ninguna prueba suficientemente específica y sensible para diagnosticar correctamente la dermatitis atópica.
- Hay 2 signos clínicos principales en la DAC, el prurito y el eritema y una serie de lesiones que pueden variar extremadamente entre un caso y otro.

- Los tratamientos están evolucionando de forma constante, encontrándose moléculas con dianas más específicas y cómodas de suministrar facilitando a los dueños de los perros la administración de los tratamientos.

En cuanto a los casos clínicos analizados, las conclusiones son las siguientes:

- La DAC no afecta a una raza determinada de perros, sexo o edad determinados ya que ha habido una gran variabilidad dentro de los casos estudiados.
- Tanto el oclacitinib como el lokivetmab son muy buenas alternativas a los tratamientos con corticoesteroides para la DAC y tienen una eficacia elevada en el control del prurito y de las lesiones de la DAC.
- Además el lokivetmab es una molécula que se administra una vez al mes siendo muy cómoda tanto para los perros como para los dueños.
- Ninguna de las dos moléculas ha mostrado efectos secundarios en los perros en tratamiento de este TFG; tan solo un caso con oclacitinib.

From the bibliographic review, the following conclusions regarding the DAC should be highlighted:

- Thanks to its similarity to human AD, it has been possible to find out more about this pathology in dogs, although more studies related to other dermatopathies are still needed to find out if it is possible that they are related to atopic dermatitis.
- As for the diagnosis, there is still a long way to go, as there is no sufficiently specific and sensitive test to correctly diagnose atopic dermatitis.
- There are 2 main clinical signs of CAD, itching and erythema and a number of lesions that can vary extremely from case to case.
- Treatments are constantly evolving, finding molecules with more specific targets and comfortable to supply, making it easier for dog owners to administer treatments.

With regard to the clinical cases analysed, the conclusions are as follows:

- CAD does not affect a given breed of dog, sex or age as there has been a great variability within the cases studied.
- Both Apoquel and Cytopoint are very good alternatives to corticosteroid treatments for CAD and have high efficacy in controlling itching and CAD lesions.

- In addition, Cytopoint is a molecule that is administered once a month and is very comfortable for both dogs and owners.
- Neither molecule has shown any side effects in dogs in treatment; only one case with Apoquel.

VALORACIÓN PERSONAL

A lo largo de estas páginas he comprendido más en profundidad el funcionamiento de la dermatitis atópica. Este trabajo no solo me ha servido para aumentar mis conocimientos sobre esta dermatopatía, sus mecanismos y sus síntomas, sino que también me ha ayudado a valorar la gravedad que tiene esta enfermedad en nuestra sociedad. Conocer el paralelismo entre la dermatitis atópica canina y la dermatitis atópica humana también ha supuesto un punto importante en mi aprendizaje.

Ha sido muy interesante comparar y documentar los casos prácticos así como conocer la evolución de la enfermedad una vez aplicados tratamientos como el oclacitinib o el lokivetmab. Además me ha ofrecido una visión más amplia sobre todo el trabajo que queda por hacer en materia de los tratamientos contra esta patología.

Finalmente quiero decir que este TFG no solo ha supuesto un enriquecimiento académico para mí, sino que también ha supuesto un enriquecimiento personal que me ha hecho apreciar la importancia de esta profesión y la excelente labor que hacemos los veterinarios con nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Fogel F and Manzuk P: *Dermatología Canina para la Práctica Clínica Diaria*. Inter-medica (ed) 2009; vol. 1: 560 pp.
2. Rodrigues Hoffman A: *The cutaneous ecosystem: the roles of the skin microbiome in health and its association with inflammatory skin conditions in humans and animals*. *Veterinary Dermatology* 2017; **28**(1): p. 60-e15.
3. Olivry T, DeBoer Douglas J, Favrot C et al: *Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)*. *BMC Veterinary Research* 2015; **11**(1): p. 210.
4. Bizikova P, Santoro D, Marsella R et al: *Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2015; **26**(2): p. 79-e24.

5. Santoro D, Marsella R, Pucheu-Aston ChM et al: *Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host–micro-organism interaction*. *Veterinary Dermatology* 2015; **26**(2): p. 84-e25.
6. Marsella R, Sousa C, Gonzales A et al: *Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis*. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2012; **241**(2): pp.194-207.
7. Stahl J, Paps J, Bäumer W et al: *Dermatophagoides farinae house dust mite allergen challenges reduce stratum corneum ceramides in an experimental dog model of acute atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2012; **23**(6): p. 497-e97.
8. Nuttall T, Knight P, McAleese S et al: *Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis*. *Clinical Experimental Allergy* 2002; **32**(5): pp.789-795.
9. Marsella R, Olivry T and Carlotti D: *Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2011; **22**(3): p. 239-248.
10. Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML et al: *IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease*. *Current Opinion in Immunology* 2010; **22**(6): p. 821-826.
11. Jassies-van der Lee A, Rutten VTMG, Bruijn J et al: *CD4+ and CD8+ skin-associated T lymphocytes in canine atopic dermatitis produce interleukin-13, interleukin-22 and interferon-γ and contain a CD25+FoxP3+ subset*. *Veterinary Dermatology* 2014; **25**(5): p. 456-e72.
12. McCandless EE, Rugg CA, Fici GJ et al: *Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2014; **157**(1): p. 42-48.
13. Yepes A and Gilverto A: *Dermatitis atópica canina: Avances en el conocimiento de su fisiopatología y nuevas perspectivas terapéutica*. *Veterinaria Argentina* 2016; Vol. XXXIII – N° 337
14. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A et al: *Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice*. *Nature Immunology* 2004; **5**: p. 752.
15. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE et al: *Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2013; **24**(1): p. 48-e12.
16. Zhang Q, Puthety P, Zhou Q et al: *Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptor*. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2008; **19**(5): p. 347-356.
17. Kasraie S, Niebuhr M, Baumert K et al: *Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes*. *Allergy* 2011; **66**(7): p. 845-852.
18. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M et al: *Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis*. *Allergy* 2018; **73**(1): p. 29-36.
19. Marsella R and Girolomoni G: *Canine Models of Atopic Dermatitis: A Useful Tool with Untapped Potential*. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; **129**(10): p. 2351-2357.

20. Meury S, Molitor V, Deoherr MG et al: *Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers*. *Veterinary Dermatology* 2011; **22**(4): p. 327-334.
21. Nødtvedt A, Bergvall K, Sakllander M et al: *A case-control study of risk factors for canine atopic dermatitis among boxer, bullterrier and West Highland white terrier dogs in Sweden*. *Veterinary Dermatology* 2007; **18**(5): p. 309-315.
22. Zur G, Ihrke PJ, White SD et al: *Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results*. *Veterinary Dermatology* 2002; **13**(2): p. 89-102.
23. Jaeger K, Linek M, Power HT et al: *Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents*. *Veterinary Dermatology* 2010; **21**(1): p. 119-123.
24. Hightower K, Marsella R and Flynn-Lurie A: *Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2010; **21**(1): p. 89-96.
25. Hensel P, Santoro D, Favrot C et al: *Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification*. *BMC Veterinary Research* 2015; **11**(1): p. 196.
26. Bruet V, Lieubeau B, Herve J et al: *Increased numbers of peripheral blood CD34+ cells in dogs with canine atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2015; **26**(3): p. 160-e33.
27. Gnirs K and Préleaud P: *Cutaneous manifestations of neurological diseases: review of neuro-pathophysiology and diseases causing pruritus*. *Veterinary Dermatology* 2005; **16**(3): p. 137-146.
28. Metz M, Grundmann S and Ständer S: *Pruritus: an overview of current concepts*. *Veterinary Dermatology* 2011; **22**(2): p. 121-131.
29. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S et al: *The neurobiology of itch*. *Nature Reviews Neuroscience* 2006; **7**: p. 535.
30. Toyoda M, Nakamura M, Makino T et al: *Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis*. *British Journal of Dermatology* 2002; **147**(1): p. 71-79.
31. Nakano T, Andoh T, Lee J et al: *Different dorsal horn neurons responding to histamine and allergic itch stimuli*. *NeuroReport* 2008; **19**(7): p. 723-726.
32. Pucheu-Aston ChM, Bizikova P, Eisenschenk MNC et al: *Review: The role of antibodies, autoantigens and food allergens in canine atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2015; **26**(2): p. 115-e30.
33. Favrot C, Steffan J, Seewald W et al: *A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis*. *Veterinary Dermatology* 2010; **21**(1): p. 23-31.
34. Olivry T: *New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2010; **21**(1): p. 124-127.

35. Hensel P, Santoro D, Favrot C et al: Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research* 2015; 11(1).
36. Olivry T, Marsella R, Iwasaki T et al: Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2007; 18(2), pp.78-86.
37. Halliwell R: Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006; 114(3-4), pp.207-208.
38. Marsella R and De Benedetto A: *Atopic Dermatitis in Animals and People: An Update and Comparative Review*. *Veterinary Sciences* 2017; 4(3): p. 37.
39. Olivry T, DeBoer D, Favrot C et al: Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research* 2015; 11(1).
40. Olivry T, Foster AP, Mueller RS et al: *Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials*. *Veterinary Dermatology* 2010; 21(1): p. 4-22.
41. Olivry T and Mueller RS: *Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2003; 14(3): p. 121-146.
42. Ghoreschi K, Laurence A and O'Shea JJ: *Janus kinases in immune cell signaling*. *Immunological Reviews* 2009; 228(1): p. 273-287.
43. Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL et al: *Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life*. *Veterinary Dermatology* 2015; 26(3): p. 171-e35.
44. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM et al: *A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2013; 24(6): p. 587-e142.
45. Gadeyne C, Little P, King VL et al: *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* 2014; 25(6): p. 512-e86.
46. Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S et al: *A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis*. *Veterinary Dermatology* 2017; 28(6): p. 593-e145.
47. Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF et al: *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* 2016; 27(6): p. 478-e129.