



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



TRABAJO FIN DE GRADO EN VETERINARIA

Bloqueadores de la activación de la Interleucina-31 en el tratamiento de la dermatitis atópica canina.

Interleukin-31 activation blockers in the treatment of canine atopic dermatitis.

Autor/es

Cristina Mir Masana

Director/es

Dra. María Teresa Verde Arribas
Dra. Laura Navarro Combalía

Facultad de Veterinaria

2020-2021

Índice

1.	RESUMEN	2
2.	ABSTRACT	2
3.	INTRODUCCIÓN.....	4
4.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	5
5.	METODOLOGÍA	5
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
	6.1 Dermatitis atópica canina	6
	6.1.1 Factores predisponentes y etiología.....	6
	6.1.2 Fisiopatología del prurito.....	8
	6.1.3 Clínica y diagnóstico.....	11
	6.2 Inhibidores de la interleucina-31	14
	6.2.1 Oclacitinib (Apoquel®)	15
	6.2.2 Lokivetmab (Cytopoint®)	17
	6.3 Estudio de los casos clínicos tratados con oclacitinib y lokivetmab	18
	6.3.1 Discusión.....	22
7.	CONCLUSIONES.....	27
8.	VALORACIÓN PERSONAL.....	29
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. RESUMEN

La dermatitis atópica canina es una patología crónica de tipo inflamatorio. Se produce como consecuencia de una suma de factores genéticos, ambientales, de la microbiota y defectos estructurales cutáneos, que generan una cascada de reacciones que dan lugar a inflamación y prurito. Estas reacciones están mediadas por células inflamatorias y por interleucinas, citoquinas que actúan como mensajeros químicos.

La IL-31 es una interleucina de reciente reconocimiento, y una de las principales citoquinas implicadas en el desarrollo del prurito canino. Por ello, se ha investigado en este campo, y, en los últimos cinco años, han aparecido fármacos que bloquean la activación de la IL-31, permitiendo mejorar el control de la sintomatología de los procesos alérgicos. Oclacitinib y lokivetmab son dos fármacos que impiden la unión de la IL-31 a su receptor y, por tanto, el desarrollo de mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la inflamación y el prurito.

Con el fin de valorar los resultados del uso de estos dos fármacos en casos reales de perros diagnosticados de dermatitis atópica canina (DAC) en el Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, se ha realizado el estudio de 31 casos (desde enero a junio 2021) valorando el grado de reducción del prurito y la sintomatología teniendo en cuenta la raza, la edad de aparición de los signos clínicos y el patrón clínico.

Palabras clave: *interleucina, IL-31, citoquina, oclacitinib, apoquel, lokivetmab, cytopoint, dermatitis atópica canina*

2. ABSTRACT

Canine atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease. It is produced as a result of a combination of genetic, environmental, microbiota and cutaneous structural defects, which leads to a cascade of reactions that result in inflammation and pruritus. Such reactions are mediated by inflammatory cells and interleukins, a type of cytokines that act as a chemical messenger.

IL-31 is a newly recognized interleukin, and one of the main cytokines involved in the development of canine pruritus. Investigations in this field have therefore been ongoing and, in the last five years, drugs that block IL-31 activation have emerged, enabling an improved control of the symptomatology of allergic processes. Oclacitinib and lokivetmab are two drugs that prevent the binding of IL-31 to its receptor and, consequently, the development of pathogenic mechanisms involved in the development of inflammation and pruritus.

In order to assess the results of the use of these two drugs in real cases of dogs diagnosed with canine atopic dermatitis (CAD) in the Dermatology Department of the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza, a study of 31 cases (from January to June 2021) has been carried out, assessing the degree of reduction of pruritus and symptomatology taking into account the breed, the age of onset of clinical signs, and the clinical pattern.

Key words: *interleukin, IL-31, cytokine, oclacitinib, apoquel, lokivetmab, cytopoint, canine atopic dermatitis*

3. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad inflamatoria crónica pruriginosa de origen multifactorial. El proceso inflamatorio conlleva una pérdida tanto de la estructura como de la función de la barrera cutánea (Nuttall et. al, 2019).

En un estudio en el que se pretendía analizar la perspectiva de los propietarios respecto a su propia calidad de vida y a la de sus mascotas afectadas por DAC; un 73% de los encuestados aseguraba que esta patología tuvo un gran impacto en su vida diaria como propietario y un 52% consideró que el tratamiento con fármacos eficaces mejoraba la calidad de vida de su mascota de forma permanente. Por tanto, en un 48% de los casos no se conseguía mantener un tratamiento estable que controlase eficazmente la sintomatología (Linek y Favrot, 2010).

La dermatitis atópica y en general los procesos cutáneos alérgicos, están en permanente estudio, pues tanto en el campo de la medicina humana como en el de la veterinaria todavía no se conocen todos los mecanismos de acción implicados en su patogenia. Esto dificulta el protocolo diagnóstico y la prescripción de tratamientos que controlen la sintomatología. No obstante, desde hace décadas disponemos de opciones terapéuticas para el control de la DAC como corticosteroides, ciclosporina y antihistamínicos; cada uno de los cuales tiene un determinado nivel de acción. Los tratamientos a base de **Los corticosteroides** regulan el mecanismo de la fosfolipasa- α 2, por el que inhiben la producción de ácido araquidónico, precursor de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, que son las enzimas clave en la síntesis de prostaglandinas. Por este motivo, tienen efecto antiinflamatorio, antipruriginoso, e inmunosupresor. Sin embargo, tienen destacados efectos secundarios a corto y largo plazo. **La ciclosporina** es un inhibidor de la calcineurina, proteína necesaria para activar los linfocitos T, sin cuya activación no se sintetizan interleucinas como IL-2 y otras proinflamatorias implicadas en las reacciones de hipersensibilidad y en el prurito. **Los antihistamínicos** H1 actúan inhibiendo los efectos de la histamina liberada en el proceso inflamatorio, son muy eficaces en la especie humana, pero poco eficaces en el control de la DAC.

Recientemente, se han desarrollado dos fármacos inmunomoduladores inhibidores de la interleucina-31 (IL-31): **oclacitinib y lokivetmab**. El primero es un inhibidor de las enzimas Janus-Kinasa (JAK), que ejerce un efecto antiinflamatorio y antiprurítico específico en el tratamiento de la DAC. Lokivetmab es la opción terapéutica más reciente para controlar la DAC; es un fármaco elaborado con anticuerpos monoclonales caninizados inhibidores de la IL-31, una de las citoquinas más importantes implicadas en el desencadenamiento del prurito canino.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La dermatitis atópica es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes en perros y los fármacos bloqueadores de la IL-31 constituyen el tratamiento más innovador en la medicina veterinaria, pues han cambiado completamente la forma de tratar las alergias en perros. Por este motivo, resulta un campo de interés para estudiar y de él, desarrollar un trabajo. La finalidad de este trabajo ha sido profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la dermatitis atópica canina, analizar el mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la interleucina-31, y observar la respuesta al tratamiento con oclacitinib y lokivetmab en 31 pacientes diagnosticados de DAC en el Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. Para ello hemos definido los siguientes objetivos:

- Reconocer los factores implicados en la etiología y el desarrollo de la dermatitis atópica canina.
- Profundizar en el conocimiento de los mecanismos de la patogenia de la DAC a través de estudios y trabajos de investigación.
- Comparar el mecanismo de acción del oclacitinib y lokivetmab en relación con la IL-31.
- Aprender y aplicar el protocolo para realizar el diagnóstico de la dermatitis atópica canina.
- Comparar la respuesta, en 31 perros con DAC, tratados con oclacitinib y lokivetmab en el Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza en el periodo enero a junio 2021.

5. METODOLOGÍA

Este trabajo se ha desarrollado a dos niveles: en **primer lugar** se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el tema objeto de estudio; **en segundo lugar** se ha llevado a cabo una parte de investigación aplicada práctica, estudiando la respuesta de casos clínicos de DAC (en pacientes del Servicio Dermatología del HCV.UNIZAR) a los dos fármacos bloqueadores de las acciones de la IL-31 que actualmente están disponibles en el mercado veterinario.

Para la revisión bibliográfica se han obtenido artículos a través de PubMed fundamentalmente, una base de datos enfocada principalmente al ámbito sanitario. El inglés ha sido el idioma predominante en la mayoría de los artículos de interés encontrados. La búsqueda se ha restringido a información de los últimos diez años y se han utilizado las siguientes palabras clave: "*canine atopic dermatitis*", "*IL-31*", "*oclacitinib*", "*lokivetmab*", "*pathogeny*" y "*diagnosis*".

Por otro lado, en la parte práctica, el estudio descriptivo se ha realizado valorando el grado de prurito, intensidad y extensión de los signos clínicos de los tratamientos de cada paciente. Se ha recogido la información de 36 casos de perros que presentaban DAC, de los cuales 5 fueron descartados. De los 31 casos estudiados, se recopilaron los siguientes datos: raza, sexo, edad actual, edad inicial del prurito, grado inicial y final del prurito (evaluados del 0-10), patrón clínico, estacionalidad, si se consideraba animal “indoor” o “outdoor”, si tenía alergias alimentarias (AA) o dermatitis alérgica por picadura de pulga (DAPP) concomitantes y si se le habían realizado pruebas de detección de alérgenos. Además, se registró la mejoría clínica de los tratamientos oclacitinib y lokivetmab, y si el paciente respondía a otros tratamientos antiinflamatorios-antipruriginosos (corticosteroides, ciclosporina, antihistamínicos).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 DERMATITIS ATÓPICA CANINA

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad crónica cutánea de origen multifactorial que se asocia a prurito que responde al tratamiento con corticosteroides. Los mecanismos que la desarrollan inducen inflamación de la piel, lo que implica, entre otras anomalías funcionales, pérdida de la función barrera cutánea. Al mismo tiempo, se facilita el desarrollo de hipersensibilidad a alérgenos ambientales e infecciones secundarias por patógenos como *Malassezia spp.* o *Staphylococcus pseudointermedius*. Generalmente, cursa con prurito progresivo de intensidad media a elevada y eritemas en las regiones ventrales del animal y zona facial (Nuttall et al., 2019).

6.1.1 Factores predisponentes y etiología

Se conocen numerosos factores que participan en el desarrollo de la dermatitis atópica canina. Estos factores favorecen el desarrollo de la alteración de la barrera cutánea y de las reacciones de hipersensibilidad, que a su vez, promueven el desarrollo de la patogenia y la sintomatología clínica (Nuttall et al., 2019).

Entre los factores conocidos más importantes se hallan defectos en la filagrina, alteraciones en la microbiota normal de la piel y una respuesta inmunológica inflamatoria en la que predominan los linfocitos Th2 (Langan, Irvine y Weidinger, 2020).

a. FILAGRINA

Se considera que una de las principales causas de la pérdida de la integridad de la barrera cutánea puede ser la mutación en la codificación de la filagrina, una proteína estructural que se sintetiza en el proceso de cornificación de la piel. Durante este proceso se agregan filamentos de queratina formando fibrillas. Las anomalías en la expresión de la filagrina repercuten en la organización de los filamentos de queratina del citoesqueleto y en la estructura de la envoltura cornificada (que mantiene unidos a los corneocitos mediante los corneodesmosomas). Además, este déficit provoca una disminución de los gránulos de queratohialina y del factor humectante natural o FHN, responsable de retener agua en el estrato córneo. Todo esto, en conjunto, provoca un defecto en la correcta hidratación del estrato córneo de la piel (en inglés “*transepidermal water loss*” o “*TEWL*”) y una alcalinización del pH cutáneo. El resultado es una organización anormal del citoesqueleto, alterándose la maduración y la exocitosis de los cuerpos laminares y una distribución no homogénea de lípidos y enzimas. El aumento del pH favorece la actividad de ciertas proteasas proinflamatorias por parte de los queratinocitos, que inducen una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos Th2, incluso en ausencia de alérgenos (Armengot-Carbo, Hernández-Martín y Torrelo, 2015).

Sin embargo, según Munera-Campos y Carrascosa, el desequilibrio de los linfocitos Th2, respecto a los Th1, a favor de los primeros, sería el causante de la reducción de la producción de la filagrina. Lo que se explicaría en base a que los linfocitos Th2 son productores de la IL-4 y la IL-13, que tienen la capacidad de inhibir la expresión de esta proteína fundamental en la barrera cutánea (Munera-Campos y Carrascosa, 2019).

b. MICROBIOTA

Parte de la regulación del sistema inmune resulta de su interacción con los microorganismos encontrados en el ambiente. La microbiota propia de la superficie de la piel disminuye en casos de dermatitis atópica, facilitando el desarrollo de lesiones. *Staphylococcus pseudointermedius* y *aureus* son las principales bacterias que están involucradas en este proceso. El desequilibrio producido por una disminución de la microbiota natural de la piel y un incremento de *S. pseudointermedius* o *aureus*, favorecen la aparición de lesiones en la piel de los individuos con DAC. Estas bacterias favorecen la expresión de citoquinas como IL-4, IL-13, e IL-22. Por este motivo, tratamientos con antibióticos y baños con desinfectantes suelen incluirse en el tratamiento general de esta patología (Brunner, Leung y Guttman-Yassky, 2018).

c. AMBIENTE

Se deben tener en cuenta también los factores que son propios del ambiente. Un ambiente que favorezca fallos intrínsecos de la barrera cutánea favorecerá un desarrollo del cuadro clínico. Ambientes demasiado húmedos pueden acelerar la pérdida de agua de la epidermis, un factor que tendrá un efecto amplificador de los defectos de la barrera cutánea, favoreciendo la activación de las citoquinas proinflamatorias.

Cualquier factor externo que induzca un estrés fisiológico favorecerá el desarrollo de la sintomatología clínica; en este sentido, los corticosteroides endógenos pueden inhibir la síntesis de moléculas que podemos encontrar en barreras cutáneas sanas como pueden ser las ceramidas, colesterolos o ácidos grasos libres. Esto se traduce en una interrupción súbita de la parte hidrofóbica, y, por lo tanto, una disfunción del estrato córneo de la epidermis (Patel y Feldman, 2017).

6.1.2 Fisiopatología del prurito

Al recibir un estímulo mediado por alérgenos pruríticos o irritantes (básicamente sustancias exógenas que entran en contacto con la piel), las ramas terminales de las neuronas aferentes, denominadas pruriceptores, que se encuentran en la epidermis, se estimulan. Estas son las responsables de iniciar las señales sensitivas que caminan por las vías nerviosas aferentes hasta la médula espinal y hasta el córtex cerebral, donde se integran las percepciones de la sensación de prurito y se elabora una respuesta eferente que induce al rascado (Lerner y Cevikbas, 2019).

Hay dos vías por las cuales se produce el estímulo del prurito. El primero es una vía directa, en la que los queratinocitos liberan mediadores como proteasas, neuropéptidos, citoquinas e interleucinas que se unen directamente al pruriceptor. El segundo se produce de una forma indirecta, por la que los queratinocitos activan otras células que liberan sustancias pruritogénicas como el factor de crecimiento neural, tromboxano A₂, leucotrieno B₄, endotelina-1, la neurotrofina-4, cannabinoides endógenos y endorfina-β. Estas favorecen la liberación de histamina, prostaglandinas, leucotrieno B₄, IL-2, factor de crecimiento neural y proteasas por parte de los mastocitos. Todas estas sustancias a su vez estimulan a los eosinófilos a producir factor de crecimiento neural. Todos estos mediadores del prurito se unen a los pruriceptores que transmiten la señal nerviosa al asta dorsal de la médula espinal (fig.1) (Alcalá-Pérez, Barrera-Pérez y Jurado-Santa Cruz, 2014).

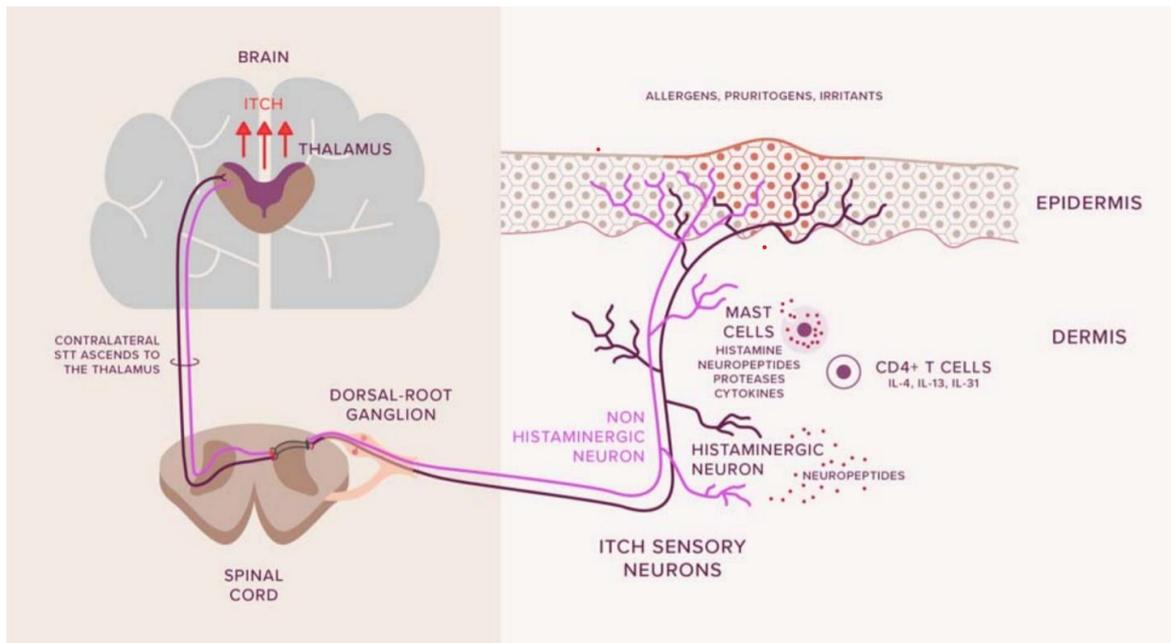


Fig. 1. Imagen gráfica que explica la transmisión nerviosa de las señales pruríticas (Lerner y Cevikbas, 2019).

Las fibras nerviosas que reciben y transmiten esta señal prurítica son generalmente nociceptores. Hay dos tipos de fibras nociceptoras: de tipo C no mielinizadas, conocidas como fibras de conducción lenta y las A δ mielinizadas, de conducción rápida. Este tipo de neuronas tienen más de una manera de estimularse, es decir, son polimodales. Se pueden estimular al detectar calor, frío, ácidos, dolor, etc. mediante canales de iones específicos para cada estímulo. Estas son neuronas pseudomonopolares, que tienen dos axones: un axón periférico que se extiende a la piel y uno central que sinapta con las neuronas de primer orden del asta dorsal de la médula espinal. Las neuronas de primer orden sinaptan a su vez con las de segundo orden que abarcan circuitos excitatorios e inhibitorios. Estos se reflejan en el tálamo, en el núcleo parabraquial, donde se procesará la información a través de diferentes regiones cerebrales y se inducirá finalmente la sensación de prurito (Lerner y Cevikbas, 2019).

La activación cerebral de las áreas cortical y subcortical provoca que el prurito se alivie de forma momentánea en el momento del rascado, pero al producir una irritación de tipo mecánico (por el propio rascado) se favorece la liberación de mediadores proinflamatorios que a su vez amplifican todavía más el estímulo, produciendo una sensación mayor de prurito (Alcalá-Pérez, Barrera-Pérez y Jurado-Santa Cruz, 2014).

El prurito está generado por una infinidad de mediadores liberados por mastocitos, queratinocitos, neuronas, eosinófilos... También se puede generar a partir de un microbioma anormal y un déficit estructural de la barrera cutánea. Todo esto se traduce en un sinnúmero de

reacciones químicas y en una señalización nerviosa ingente en el caso de patologías como la dermatitis atópica (Lerner y Cevikbas, 2019).

LAS CITOQUINAS Y EL MECANISMO JAK-STAT

Entre los mediadores químicos que participan en este proceso, las citoquinas constituyen una parte importante del mismo. Las citoquinas son glicoproteínas que actúan como mensajeros químicos pudiendo inducir la proliferación, diferenciación, crecimiento o apoptosis de sus células diana (Morris, Kershaw y Babon, 2018). Así, contribuyen a la comunicación intercelular en ámbitos como el crecimiento, desarrollo, diferenciación y activación de una amplia variedad de células, tanto inmunológicas, como no inmunológicas. Su desregularización tiene efectos a nivel celular y molecular que deriva en sintomatología clínica y en la mayoría de las ocasiones se trata de condiciones crónicas. Las interleucinas son un grupo de citoquinas producidas por células inflamatorias como eosinófilos, monocitos y linfocitos.

Para la señalización en cascada, la citoquina solo requiere de tres componentes: el receptor, la cinasa y el factor de transcripción. Cada citoquina se une de forma específica a su célula diana.

Las Janus Kinasas (JAK) son enzimas que participan de forma importante en la regulación de las citoquinas, se encuentran en el citoplasma celular y se asocian selectivamente a la porción proximal de la membrana donde se hallan los receptores de las citoquinas 1 y 2 (Gonzales et al., 2014). Las JAK permanecen inactivadas hasta que hay un contacto con la citoquina, de modo que se auto-activan mediante transfosforilación (Morris, Kershaw y Babon, 2018).

Cuando los complejos de los receptores se estimulan, se producen cambios conformacionales en la porción citoplásmica del receptor de las citoquinas. Esto provoca la activación de los receptores asociados a las enzimas JAK. Estas enzimas activadas fosforilan las áreas de los receptores de las citoquinas, creando zonas de acoplamiento de señalización para proteínas, concretamente, parte de los STAT (señales transductoras y activadoras de la transcripción) (fig.2). Cuando se acoplan al receptor, los STAT son fosforilados por las JAK dando una tirosina como residuo. Los STAT son liberados del receptor y se dimerizan. Estos dímeros se trasladan al núcleo donde se unen específicamente a las secuencias de ADN que inducen una transcripción específica. Esta transcripción producirá un cambio celular, como por ejemplo, la inflamación.

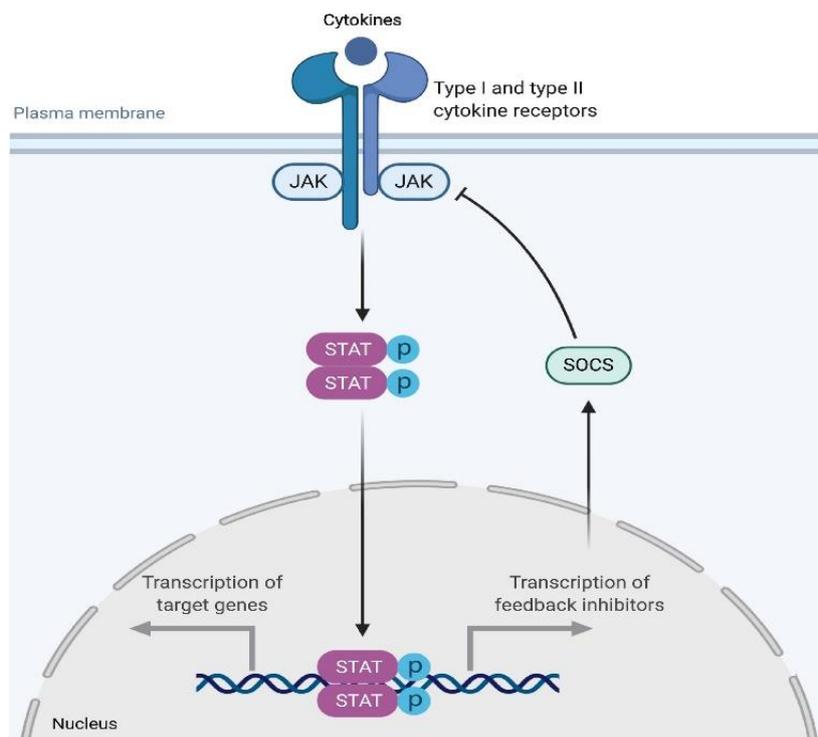


Fig. 2. Señalización JAK-STAT (Luo et al., 2020).

Las citoquinas implicadas en la DAC usan el mecanismo JAK-STAT de forma patológica, induciendo inflamación (como la IL-2 y la IL-6) y prurito (como la IL-31) (Gonzales et al., 2014).

6.1.3 Clínica y diagnóstico

La dermatitis atópica canina se manifiesta bajo diferentes presentaciones clínicas, sin embargo todas las formas clínicas incluyen un signo clínico común importante: prurito que responde al tratamiento con corticosteroides. La forma de presentación más común implica la afección de las zonas más distales de las extremidades (manos y pies), zona facial y pabellones, zonas ventrales, axilas y conductos auditivos (Bizikova et al., 2015).

El diagnóstico de la DAC es un diagnóstico clínico por exclusión de otras causas de prurito (demodicosis, sarna sarcóptica, cheyletiellosis, sarna otodéctica, sobrecrecimiento bacteriano y de levaduras, hipersensibilidad a picadura de pulgas e hipersensibilidad alimentaria). Además, hay que tener en cuenta que la DAC se puede dar concomitantemente con otras patologías alérgicas como hipersensibilidad alimentaria (AA) o hipersensibilidad a la picadura de pulga (DAPP) (Hensel et al., 2015).

Para valorar, en la DAC, la intensidad de las lesiones y la extensión de las mismas, y el grado de prurito se utilizan el índice CADESI y la escala PVAS:

La valoración de CADESI-4 (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*) es un método de evaluación de la severidad y extensión de la DAC creada por el *International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)*. Es un método de valoración que establece como lesiones principales **el eritema** (como indicador de inflamación aguda), **liquenificación** (como marcador de patología crónica) y **excoriaciones** y/o **alopecias** (como efecto del rascado sobre la piel y sobre el manto). En esta valoración también se tienen en cuenta todas las regiones cutáneas, para lo cual se divide la superficie de la piel en diversas áreas (desde facial y cuello ventral y dorsal hasta manos y pies dorsal y plantar). Si bien, dada la complejidad de valorar todas las zonas, se evalúan preferentemente patas anteriores y posteriores, zonas inguinales y axilares, oídos y belfos (fig.3a) (Olivry et al., 2014).

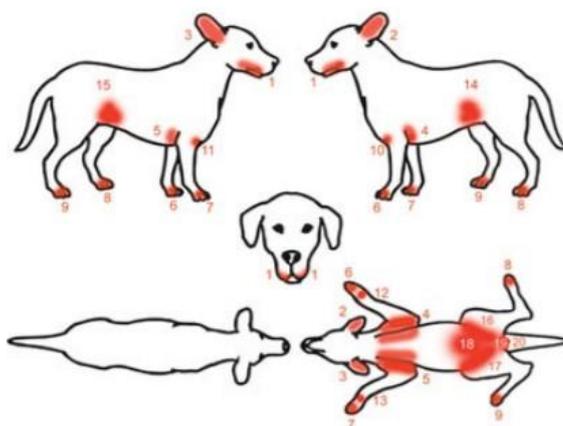


Fig. 3a. Zonas predominantemente afectadas según la valoración CADESI (Olivry et al., 2014).

La escala PVAS (Pruritus Visual Analogic Scale) permite objetivar el nivel de prurito que padece un perro con DAC, mostrando a los propietarios del paciente una escala (del 1 al 10) en la que marcar la intensidad del picor que tiene su mascota (fig.3b).

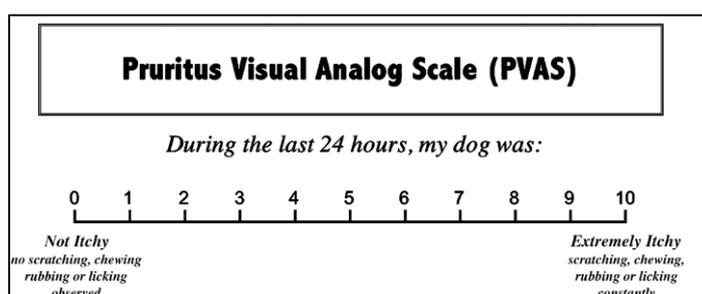


Fig. 3b. Escala PVAS consistente en 11 puntos lineales, de tal manera que cuanto más alta es la puntuación, mayor es el grado de prurito (Olivry et al 2014).

CRITERIOS DE FAVROT

Los criterios de Favrot son una selección de factores con los que se nos permite diagnosticar una dermatitis atópica canina con un índice de fiabilidad elevado. Estos fueron generados basándose en los criterios de Willemse y Prélaud mediante el método de “*Simulated annealing*”. Este método es un algoritmo de búsqueda metaheurística que trata de resolver problemas de optimización global: mediante el uso de parámetros genéricos, Favrot busca criterios que puedan ser usados fácilmente por los veterinarios clínicos con altos niveles de sensibilidad y especificidad para realizar el diagnóstico de DAC. Estos criterios se distribuyen en dos grupos asociados a una sensibilidad entre el 80-85% y 79-85% respectivamente y son aplicables a DAC y a alergias alimentarias.

En este caso, la sensibilidad se define como la probabilidad de que un animal que cumpla con los criterios padezca DAC y la especificidad es la capacidad de descartar un perro sano del diagnóstico de DAC porque no cumple con los criterios necesarios.

Para el diagnóstico de la DAC, si el animal cumple 5 criterios del grupo 1, la sensibilidad de esta prueba es de un 85,4% y la especificidad de un 79,1%. En cambio, si cumple con 6 criterios la sensibilidad será de un 58.2% y la especificidad 88'5%. Los criterios del grupo 1 son:

1. Presentar signos clínicos antes de los 3 años de edad
2. Vida *indoor* (animal que reside la mayoría del tiempo en un espacio cerrado)
3. Prurito que responde a tratamiento corticosteroides
4. Infecciones crónicas o recurrentes por levaduras
5. Extremidades delanteras afectadas
6. Afección del pabellón auricular
7. Sin afección de los márgenes de la oreja
8. Sin afección en el área dorso lumbar

Para los criterios del grupo 2, dependiendo de que cumplan 5 o 6 criterios, la sensibilidad es de 77,2% y 42% respectivamente. Los criterios del grupo 2 son (Favrot et al., 2010):

1. Signos clínicos antes de los 3 años de edad
2. Vida *indoor*
3. Pruritus sine materia (prurito sin lesiones dermatológicas visibles)
4. Extremidades delanteras afectadas
5. Afección del pabellón auricular
6. Sin afección de los márgenes de la oreja
7. Sin afección del área dorso lumbar.

6.2 INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA-31

La IL-31, que es la molécula más recientemente descubierta implicada en el desarrollo del prurito canino (Gibbs, Patsinakidis y Raap, 2019), es una citoquina compuesta por 4 hélices pertenecientes a la familia de la IL-6. La familia de las IL-6 comparten una serie de propiedades como el hecho de estar involucradas en el crecimiento neuronal, intervenir en la regulación del metabolismo óseo, del desarrollo cardíaco y del control del desarrollo de la respuesta inmune como por ejemplo la diferenciación de los linfocitos T. Pero la realidad es que la IL-31 tiene muy poca similitud con el resto de interleucinas pertenecientes a su familia (Bağci y Ruzicka, 2018).

Esta citoquina está producida principalmente por linfocitos, además de mastocitos, macrófagos, basófilos, eosinófilos, queratinocitos y células dendríticas (Lerner y Cevikbas, 2019). Aunque los linfocitos de mayor importancia en su síntesis sean los CD4, se desconoce cómo lo hacen (Gibbs, Patsinakidis y Raap, 2019). En cambio sí se conoce la vía de formación a través de los linfocitos Th2.

En el linfocito Th2 en reposo la molécula EPAS1 (una proteína de dominio endotelial que codifica la transcripción genética) se encuentra unida a MST1 (una proteína de codificación genética estimuladora de macrófagos) y a DOCK8 (una proteína involucrada en redes de señalización intracelular). Cuando se recibe un estímulo, la EPAS1 pasa del citoplasma celular al núcleo, donde se une a un factor de transcripción llamado SP1. EPAS1/SP1 pasan a formar un heterodímero que se une al receptor de la oncostatina y se transcribe la IL-31 (fig.4) (Furue et al., 2017). Una vez sintetizada, la IL-31 está involucrada en la inflamación permitiendo la liberación de mediadores proinflamatorios (Bağci y Ruzicka, 2018).

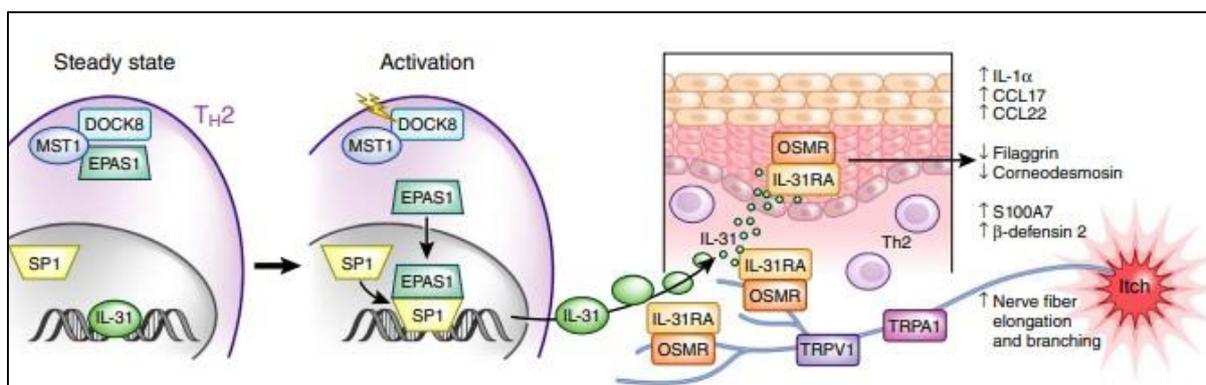


Fig. 4. Mecanismo de producción de la IL-31 (Furue et al., 2017).

Además, hay otras interleucinas que, gracias a su interacción, contribuyen a la síntesis de IL-31. La IL-33 favorece y potencia la liberación de la IL-31 regulada por la IL-4 (Furue et al., 2017). La IL-4 es liberada por los basófilos y su liberación está controlada a su vez por la IL-31. Esta última

regula en parte el desarrollo de linfocitos Th2 y consecuentemente produce un aumento de la formación de la IL-31. Es decir es un mecanismo de retroalimentación (Gibbs, Patsinakidis y Raap, 2019).

La IL-31 tiene varias funciones. Cursa como proinflamatorio, debido a que regula la expresión de los genes proinflamatorios y las células T. En estos genes se expresa la CCL2, que es una citoquina que recluta monocitos, linfocitos T y células dendríticas en zonas donde un tejido presenta lesiones como inflamación o infección; y factor estimulador de colonias de granulocitos (GM-CSF) (Gibbs, Patsinakidis y Raap, 2019). También reduce la expresión genética de moléculas que participan en la función de la barrera cutánea como la filagrina, lo que se traduce en un déficit aún mayor de la estructura y conlleva un agravamiento del prurito y de la lesión (Topal et al., 2020). Además, los queratinocitos de la epidermis son células diana para la IL-31 donde se estimula la expresión del gen de las quimocinas, que son un tipo de citocinas que promueven la quimiotaxis, es decir, que promueven la atracción de células inmunológicas a la zona de la lesión (Gibbs, Patsinakidis y Raap, 2019).

El receptor de la IL-31 es un complejo heterodimérico (IL-31RA+): está formado por el receptor A de IL-31 y el receptor de la oncostatina M (una citocina pleiotrópica de la familia de las IL-6). Este receptor se expresa en macrófagos, células dendríticas, basófilos, neuronas cutáneas y células epiteliales además de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (Topal *et al.*, 2020; Furue et al., 2017).

Ante la presencia de toxinas como la enterotoxina β y de la toxina α de *Staphylococcus spp.*, los macrófagos incrementan la expresión del receptor IL-31RA+ que aumenta, a su vez, la unión de IL-31 (Topal et al., 2020).

Por todos los efectos que tiene la IL-31 es clave su inhibición para el control de los signos clínicos en los casos dermatitis atópica canina, ya que tiene funciones que promueven la inflamación y el prurito principalmente.

6.2.1 Oclacitinib (Apoquel ®)

Oclacitinib es un fármaco clasificado como inmunomodulador, pero realmente es un inhibidor selectivo de las JAK. El objetivo de este fármaco es inhibir la IL-31, así como otras IL involucradas en la inflamación, el prurito y la alergia en general; sin inhibir completamente a los linfocitos T (Cosgrove et al., 2013).

Oclacitinib es un ciclohexilamino pirroloprimidina que inhibe principalmente la JAK1. Sin embargo, también tiene acción sobre JAK2, JAK3 y TYK2. Esto provoca una inhibición de interleucinas funcionales relacionadas con la inflamación (como la IL-2 y la IL-6), con la alergia (como la IL-4 y la IL-13) y sobretodo el prurito (la IL-31). También tiene otros efectos secundarios: puede reducir la hematopoyesis a través de la regulación de la eritropoyetina (EPO), puede reducir la respuesta del factor estimulador de colonias de los granulocitos e inhibe la IL-12 y la IL-23, dos citoquinas fundamentales en las respuestas celulares inmunes innatas (Gonzales et al., 2014).

Al inhibir la respuesta de las células a las interleucinas 2, 4, 6, 13 y 31, se afectan las siguientes situaciones:

- La IL-4 es una citoquina que regula las inmunoglobulinas que activan a los linfocitos B, además de mejorar la expresión de FcεRI, un receptor de alta afinidad que une el compuesto alérgeno-IgE con las células inmunes. Tiene la capacidad de inducir la proliferación, supervivencia y quimiotaxis de varios tipos de células como los linfocitos B, mastocitos, eosinófilos y algunos factores clave en la producción de la alergia.
- La IL-6 está producida por una variedad de células, incluidas las Th2 y macrófagos. Es clave en la activación del sistema inmune innato.
- La IL-2 regula la proliferación de linfocitos T. Está demostrado que la IL-2 está desregulada en alergias, y, contribuye celular y molecularmente a los cambios que derivan en una inflamación de la piel (Gonzales et al., 2014).

Por tanto, todas las funciones en las que participan estas citoquinas se ven reducidas al no producirse la señalización del receptor de la citoquina por las enzimas JAK.

El efecto antiprurítico de oclacitinib se produce al día del tratamiento, reduciendo hasta un 25% el prurito de forma inicial y más de un 60% a las dos semanas (Little et al., 2015).

Es importante destacar que no se trata de un fármaco que inhiba el sistema inmune de forma completa, sino que regula y reduce los mecanismos de desarrollo del prurito y de la inflamación, que en un perro con DAC están descontrolados y aumentados de una forma patológica.

Al mediar la inflamación y la dermatitis alérgica, oclacitinib favorece el control de infecciones secundarias. Al poder regular la inflamación y el prurito, la piel mantiene una mejor estructura y, por lo tanto, la barrera cutánea puede llegar a mejorar su funcionalidad, lo que puede ayudar a controlar el sobrecrecimiento de bacterias y de levaduras, *Malassezia spp.* (London et al., 2019).

Se han realizado numerosos estudios en los que se evalúa la seguridad del tratamiento, pues a dosis elevadas podría llegar a ser un fármaco inmunosupresor. Oclacitinib a dosis bajas, inhibe la proliferación espontánea de los linfocitos T de una forma muy débil. Pero es cierto, que a dosis altas, puede reducir significativamente la secreción de citoquinas activadoras como a IL-2 o la IL-15 y citoquinas proinflamatorias como el IFN- γ y la IL-18. En estos casos de dosis superiores a las terapéuticas se podrían desarrollar papilomas víricos cutáneos, demodicosis y pneumonías de origen bacteriano debido al efecto inmunosupresor del fármaco (Banovic *et al.*, 2019). De todas formas, para llegar a concentraciones plasmáticas inhibitorias del sistema inmune debería administrarse una dosis 50 veces superior a las terapéutica, donde se llegaría al punto de la inhibición del citocromo P450 (Cosgrove *et al.*, 2015).

A la hora de ser administrado, hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios y las contraindicaciones. Los efectos secundarios más comunes son el vómito y la diarrea. Es importante tener en cuenta que en casos de infecciones secundarias dermatológicas se ven reducidos sus efectos (London *et al.*, 2019).

También tiene efectos en los tratamientos de la hiposensibilización, ya que actúa sobre la IL-10. Esta es una citoquina antiinflamatoria muy potente que es esencial en la prevención de patologías inflamatorias e inmunológicas. Concretamente, regula la tolerancia de los alérgenos. Por lo tanto, la IL-10 es un punto clave en la hiposensibilización, por lo que, al ser parcialmente inhibida por oclacitinib, podría producir una disminución del efecto esperado con las dosis de alérgenos administradas en el tratamiento (Banovic *et al.*, 2018).

Oclacitinib es un fármaco que está siendo evaluado para observar sus posibles beneficios como soporte a tratamientos quimioterápicos, pues el mecanismo JAK-STAT, en muchas ocasiones, está patológicamente desregulado por células de tipo neoplásico o por mutaciones genéticas que favorecen el crecimiento tumoral. La inhibición de la JAK-STAT por parte de oclacitinib podría ser una terapia adyuvante a fármacos antineoplásicos (London *et al.*, 2019).

6.2.2 Lokivetmab (Cytoint ®)

Lokivetmab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el uso en dermatología veterinaria (Tamamoto-Mochizuki, Paps, Olivry; 2019).

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas de la familia de las IgG que, al ser administrados por vía subcutánea (como en el caso de lokivetmab) se absorben por vía subcutánea a través del sistema linfático. Su paso al sistema vascular es un proceso tardío, lo

que explica que el efecto inicial sea retardado pero sea duradero (Serra, Morell y Castañeda, 2017). El efecto terapéutico de lokivetmab tiene una duración cuatro semanas aproximadamente (Szczepanik et al., 2020).

Los anticuerpos monoclonales no circulan unidos a las proteínas sanguíneas, su distribución está basada en su capacidad de difusión, convección o endocitosis a través de membranas celulares o receptores. El transporte se produce gracias a gradientes de presión osmótica.

La eliminación tiene lugar, principalmente, por degradación de los péptidos y aminoácidos del sistema retículo endotelial y una pequeña parte es filtrada a nivel glomerular (Serra, Morell y Castañeda, 2017).

Lokivetmab es un anticuerpo monoclonal caninizado que se expresa a través de técnicas recombinantes en células de ovario de hámster chino.

Cuando hay un contacto con un alérgeno, la IL-31 se transcribe rápidamente y es una de las citoquinas más producidas en comparación al resto de citoquinas. Este fármaco bloquea la IL-31 uniéndose a su correceptor, inhibiendo la señal celular mediada por la IL-31 que desarrolla el prurito. Por lo tanto, tiene un potente efecto anti-prurítico, pero posee baja capacidad como antiinflamatorio, por lo que las lesiones como el eritema o la liquenificación no son tratadas directamente. Sin embargo, cuando se presentan lesiones leves ayuda a prevenir el desarrollo de lesiones más extensas porque se inhiben parte de mediadores inflamatorios que están regulados por la IL-31 (Tamamoto-Mochizuki, Paps, Olivry; 2019).

Lokivetmab debería considerarse como primera opción en tratamientos para perros que pesan menos de tres kilos, ya que son demasiado pequeños para darles una dosis precisa de oclacitinib. También sería la primera opción en pacientes inferiores a un año de edad; en los que tienen problemas gastrointestinales; así como en casos de limitaciones físicas que afecten al propietario incapacitándolo para administrar comprimidos diariamente (London et al., 2019)

La letargia y vómitos son los efectos secundarios más comunes de lokivetmab (Souza et al., 2018).

6.3 Estudio de los casos clínicos tratados con oclacitinib y lokivetmab

Para este estudio se recogió información de 36 perros a los que se les diagnosticó DAC y a los que se trató con oclacitinib y/o lokivetmab. De todos ellos, 5 se descartaron debido a problemas de seguimiento de los casos, por lo que no se pudo comprobar de una forma adecuada la eficacia

de los tratamientos proporcionados. La información relativa a los 31 casos de DAC aparece en el cuadro 1. El grupo de casos incluye 9 hembras y 22 machos, de edades comprendidas entre los 2 y 13 años y de múltiples razas.

Cuadro 1. Datos de los pacientes estudiados en este trabajo.

M, macho; H, hembra; A, eritema en zonas faciales y ventrales; B, otitis recidivantes; C, pododermatitis; D, foliculitis bacterianas con focos alopecicos; E, forunculosis; F, cuadros seborreicos generalizados.

	RAZA	EDAD	SEXO	EDAD DE INICIO DEL PRURITO (AÑOS)	GRADO DE PRURITO INICIAL (T0)	GRADO DE PRURITO FINAL (T30)	PATRÓN CLÍNICO	ESTACIONALIDAD	ANIMAL INDOOR/OUTDOOR	TRATAMIENTOS			
										OCLACITINIB	LOKIVETMAB	OTROS	SIN RESPUESTA/EFFECTOS SECUNDARIOS
1	Pitbull	5	H	4	8	2	C E	no	in	si	si		
2	Pastor alemán	7	M	1	7	2	B C	no	in	no		Ciclosporina	
3	Bull terrier	7	M	5	8	4	C E	no	in	si		Ciclosporina	
4	West Highland Terrier	8	M	6	0	0	B C	no	in	si	no		
5	Cruce de labrador	5	M	3	10	2	A B C	no	in	si		Hiposensibilización	
6	Dálmata x Braco de Weimar	11	M	7	8	1	A C	si	out	si			
7	Cocker americano	12	M	3	8	4	A B C D	si	in	no	no	Metilprednisolona	No responde a ciclosporina
8	Akita inu	5	H	1	8	2	A C	no	in	no	no	Metilprednisolona y ciclosporina	
9	Beagle	7	H	2	7	0	B C	si	in	si	si		
10	American Staffordshire	2	H	0,66	8	4	F	no	in	si			
11	Pastor alemán	6	M	1	9	0	A	no	in	si	si		
12	Border Collie	2	M	1	6,5	1,5	A C	no	in	si			
13	Yorkshire x beagle	4	M	2,5	6	1	A B C	no	in	si			
14	Yorkshire	10	M	6	8,5	1,5	A C	no	in	si			
15	Bulldog francés	8	M	1	7,5	2	A B C	si	in	si*	si*	Metilprednisolona y aceponato de hidrocortisona	Ciclosporina: produce vómitos
16	Pastor alemán	13	M	2	10	3	B C	no	out	si	si		
17	Perro de aguas	6	M	1	10	6,5	A B	no	in	si *	si*	Metilprednisolona	
18	Bull terrier	5	H	1	7	3	A B C E	no	in	si*		Metilprednisolona	
19	Bulldog francés	9	H	2	7	2	B C	no	in	si	si		
20	West Highland Terrier	7	M	1,5	10	2	A C F	no	in	no	si*	Metilprednisolona	
21	Bichón maltés	9	M	0,5	9	1	A	no	in	no	no	Metilprednisolona	
22	Jack russell terrier	7	M	1,5	8	0	A	no	in	si*	si		
23	Pastor alemán	8	M	1,5	6	0	A B C	si	in	no	no	prednisolona	Ciclosporina, hiposensibilización
24	Pinscher	5	M	1	8	1	A B	no	in	si			
25	Golden retriever	5	H	2	9	2	B C	no	in	si			
26	Teckel	10	M	4	10	1	A B C	no	in	no*	no	Metilprednisolona	Ciclosporina
27	Pastor alemán	10	H	5	8	3	A E	no	in	si*		Metilprednisolona	
28	Shi-Tzu	8	H	4	10	2	B F	no	in	no	no	Metilprednisolona	Ciclosporina
29	Grifón	5	M	4	7	1	A B C	no	in	si			
30	Shcnauser	10	M	7	7	1	A C F	no	in	si *	no		
31	Border Collie x Golden	6	M	2	9	2	A B F	no	in	no*	si	antihistamínico y prednisona	

La edad a la que se manifestó el prurito por primera vez fue, en la mayoría de los casos, entre los 6 meses y los 3 años de edad (19/31), en 8 casos comenzó entre los 3 y los 5 años y en 4 casos la aparición del prurito fue tardía (a los 6-7 años).

Clínicamente, los 31 casos se clasificaron en 6 fenotipos, que son los patrones clínicos más frecuentes presentados en la clínica diaria (fig.5) y son los siguientes:



Fig. 5. Imágenes representativas de los patrones clínicos (imágenes propias).

Aunque en la mayoría de casos se presentaba una combinación de estos patrones clínicos, los más predominantes fueron las pododermatitis (22/31), las otitis recidivantes (18/31) y los eritemas faciales o generalizados (21/31). El patrón clínico menos común fue la foliculitis bacteriana con focos alopécicos (1/31).

También se consideró si los pacientes eran animales “indoor” (29/31, la gran mayoría) o “outdoor” (2/31) en función de si vivían la mayoría del tiempo en el interior de una vivienda o predominantemente en el exterior.

Se valoró la estacionalidad de la DAC en función de si predomina el cuadro clínico y la sintomatología se agravaba de forma específica en una época del año concreta o en ciertas estaciones, por ejemplo en primavera. Respecto este factor, solo cinco fueron considerados como estacionales. Es decir, que la mayoría de los perros atópicos de nuestro estudio presentaban signos de alergia todo el año (26/31).

Respecto a los tratamientos inhibidores de la IL-31, todos los perros fueron tratados con oclacitinib, de los cuales 20 respondieron de una forma positiva. De los 11 que no respondieron, 1 sufrió una reacción adversa y otro dejó de responder al año de tratamiento con oclacitinib.

En cuanto a lokivetmab, fue administrado a 18 pacientes. De estos, 10 respondieron positivamente; aunque 3 tuvieron un efecto menos duradero de lo establecido, ya que en estos el prurito resurgió a las 2 semanas de la inoculación. 8 no respondieron a este tratamiento.

En 23 casos, los tratamientos fueron complementados con baños semanales con productos conteniendo antisépticos y/o antimicóticos como:

- a. **Malasseb:** sus sustancias activas son digluconato de clorhexidina y nitrato de miconazol. Se usa para el tratamiento y control de dermatitis seborreica asociada a *Malassezia pachydermatis* y *Staphylococcus intermedius*.
- b. **Douxo Pyo S3:** solución jabonosa hipoalérgica con acción antimicrobiana e hidratante a base de clorhexidina y fitoesfingosina.
- c. **Clorhexvet:** su sustancia activa es el digluconato de clorhexidina 4%. Tiene acción desinfectante, bactericida y fungicida.
- d. **Dermoscent pyoclean:** contiene aceites de cáñamo ricos en ácidos grasos $\Omega 3$ y $\Omega 6$. Está indicado para el tratamiento de infecciones cutáneas, junto con los ácidos grasos protege la estructura de la barrera cutánea.

La hiposensibilización es una terapia basada en la inoculación de concentraciones de alérgenos patógenos para el individuo (detectados mediante serología ELISA o intradermorreacción) con la finalidad de desensibilizar al paciente frente a los mismos. Solo se pudo aplicar en dos de nuestros casos y solo mejoró la sintomatología en uno de los dos pacientes.

La metilprednisolona y la prednisolona son corticosteroides que se pueden administrar vía oral o vía parenteral, en casos de DAC se usan cuando los tratamientos a largo plazo no están funcionando o bien en DAC de tipo estacional, puntualmente cuando no se puede controlar la sintomatología con el resto de tratamientos. Básicamente, son tratamientos para situaciones “crisis”, aunque en algunos casos se administran a largo plazo. Diez de los 31 perros fueron tratados con metilprednisolona y 2 con prednisolona.

La dihidroxizina hidrocloreuro es un antihistamínico para el tratamiento sintomático de prurito y urticaria. Solo un paciente recibió este tratamiento, con poco éxito.

La ciclosporina es un inmunomodulador usado para el tratamiento de procesos alérgicos que disminuye la respuesta inmunitaria celular, inhibiendo la producción de anticuerpos producidos por linfocitos T. Fue administrado en 8 perros, 5 de los cuales no respondieron y 1 de ellos tuvo una reacción adversa.

6.3.1 DISCUSIÓN

Con el estudio de los casos se pretendía observar si había diferencia de respuesta al tratamiento en función de la raza, del patrón clínico y del grado de prurito. También queríamos ver si había relación entre determinadas razas y los fenotipos clínicos. Pero debido a que el número de pacientes es escaso, no se han podido establecer subgrupos con un número suficiente de individuos para aplicar una valoración estadística.

Por este mismo motivo, a la hora de valorar las razas se ha intentado incluir un criterio de grupos de razas reconocidos mediante la *Fédération Cynologique Internationale* o FCI que distribuye las razas en nueve grupos para ver si presentaban similitudes, dado que tienen correlación genética.

- **RAZA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Tabla 2. Razas más frecuentes y respuesta a los tratamientos recibidos

Raza	Oclacitinib		Lokivetmab		Ciclosporina		Prednisolona	
5 Pastor alemán	3+	2-	2+	1-	1+	0	2+	0
2 Bull dog francés	2+	0	2+	0	0	0	1+	0
2 WHWT	1+	1-	1+	1-	0	0	1+	0
2 Bull Terrier	2+	0	0	0	1+	0	1+	0

Respecto al aspecto tipo de raza y respuesta al tratamiento, nos hubiera gustado poder administrar ambos tratamientos (oclocitinib y lokivetmab) a todos los perros del estudio, y, además, haber obtenido información sobre la respuesta previa de los pacientes a fármacos de uso clásico como ciclosporina y prednisolona. Dado que no ha podido ser por la diversidad de situaciones/circunstancias en torno a cada paciente y a sus propietarios, hemos resumido en la tabla 2, para cuatro tipos de razas, lo que pretendíamos realizar en todos los individuos agrupados por razas y habiendo dispuesto de un mínimo de 6 individuos por raza.

En los pacientes con DAC de las cuatro razas que aparecen en la tabla 2, observamos que:

- De los cinco perros Pastores Alemanes tratados, los 5 recibieron oclacitinib, pero solo en tres (3/5) la respuesta fue positiva; tres perros recibieron también lokivetmab y se consiguió controlar los síntomas en 2 (2/3).
- De los dos perros Bulldog Francés, ambos fueron tratados con oclacitinib y con lokivetmab y ambos tratamientos funcionaron adecuadamente en los dos perros (2/2).
- Los dos perros de raza West Highland White Terrier (WHWT) fueron tratado con ambos fármacos. Uno de los dos respondió a oclacitinib y también uno de los dos respondió a lokivetmab.
- Dentro de la raza Bull Terrier se trataron también dos pacientes, pero solo con oclacitinib y los dos respondieron adecuadamente.

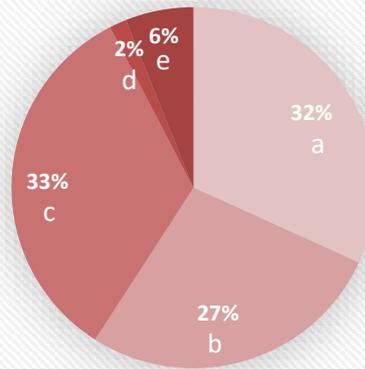
● PATRONES CLÍNICOS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El patrón clínico más frecuente en este estudio fue la pododermatitis (tabla 3). Sin embargo, hay que destacar que la valoración de los patrones clínicos de forma individual resulta complicada, porque, en nuestro estudio, una parte importante de los casos presentaba combinación de más de un patrón: 16/31 presentaron dos patrones; 11/31 presentaron 3 o 4 patrones; y solo 4 casos presentaron un único patrón.

Los perros que presentaban patrones implicando pododermatitis, forunculosis y/o otitis recidivantes crónicas respondían peor a los tratamientos, precisando de periodos más largos con dosis más elevadas (dosis de salida) que en los casos con eritema facial/ventral y cuadros seborreicos.

Tabla 3. Frecuencia de presentación de los patrones clínicos en los perros del estudio.

Frecuencia de patrones clínicos



- a. Eritemas en zonas faciales y ventrales
- b. Otitis recidivantes
- c. Pododermatitis
- d. Foliculitis bacteriana con focos alopécicos
- e. Dermatitis piodramáticas o forunculosis
- f. Cuadros seborreicos generalizados

• RELACIÓN ENTRE RAZA Y PATRÓN CLÍNICO

Cuando se observan los patrones clínicos en función de la raza (fig.6), aunque son pocos los casos descritos en este análisis, hay coincidencias que resultan sorprendentes. Por ejemplo, de los cinco pastores alemanes, tres presentaban otitis y pododermatitis.

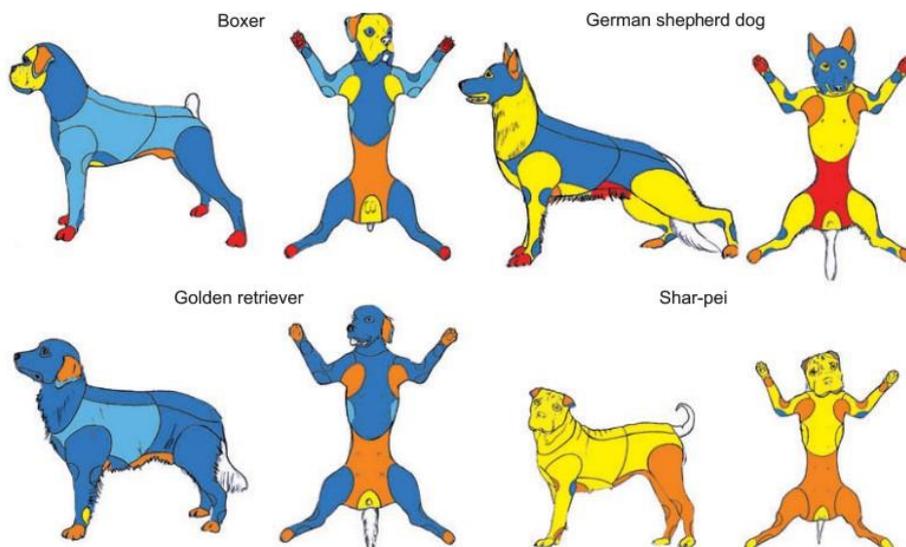


Fig. 6 Imagen de la asociación de fenotipo con razas (Wilhem, Kovalik y Favrot, 2011).

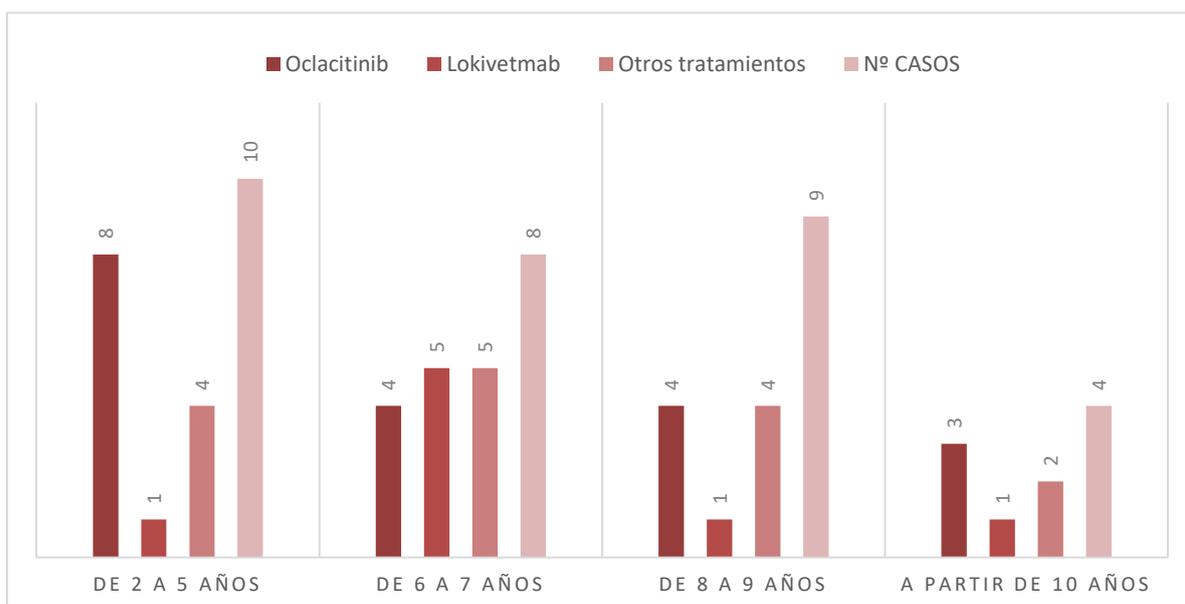
También se encontraron similitudes más allá de la misma raza, dentro del grupo de los terriers (West Highland Terrier, Jack Rusell, Bull terrier, American Staffordshire, Pitbull y Schnauzer): la

mayoría presentaban pododermatitis, dermatitis piodtraumáticas o eritemas en zonas faciales y ventrales.

Por tanto, parece que la genética en la selección de caracteres morfológicos de la raza, ha podido llevar también implícita la selección de unos determinados tipos de respuesta inmunológica que se proyectan en los pacientes a través de sintomatología cutánea que determina los patrones clínicos. Pero, además, hay que considerar otros factores implicados en el desarrollo de la DAC. Por eso, en el estudio de Wilhem, Kovalik y Favrot, a pesar de intentar buscar una prevalencia del patrón clínico respecto la raza, se tienen en cuenta otros factores como el tipo *indoor*. La presencia de polvo en el hogar puede favorecer a la pododermatitis y al eritema en zonas faciales y ventrales de forma más frecuente ya que donde los animales descansan más es en el suelo (Wilhem, Kovalik y Favrot, 2011).

- **RELACIÓN ENTRE LA EDAD DEL PACIENTE Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Tabla 4. Respuesta al tratamiento en relación con la edad en el momento del diagnóstico.



Con los datos obtenidos podemos decir que en el rango de edad de 2 a 5 años, el 80% de los perros tratados con oclacitinib (8/10) responden al tratamiento; en el rango de 6 a 7 años responden el 50% (4/8); y a partir de 8 años la respuesta es muy variable.

Respecto el tratamiento con Lokivetmab, se trataron menos pacientes, pero observamos que en el rango de edad 6 y 7 años, el 62,5% de los perros (5/8) fue tratado con éxito.

- EVOLUCIÓN DEL NIVEL DE PRURITO CON EL TRATAMIENTO A 30 DÍAS

De los resultados obtenidos se ha obtenido los siguientes datos:

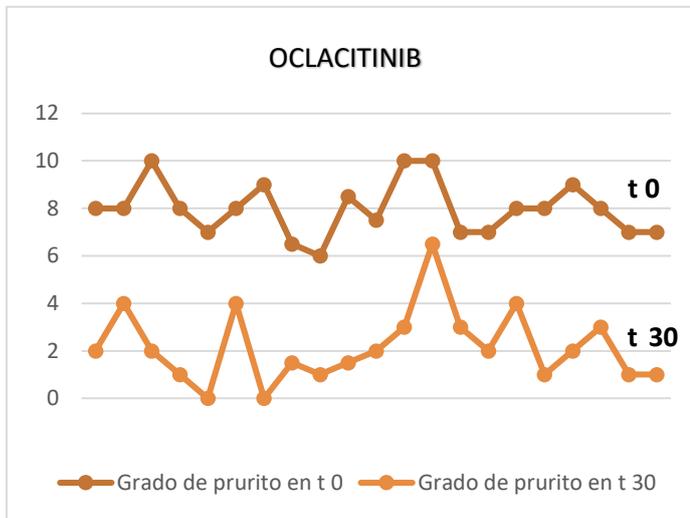


Fig. 7. Gráfico comparativo del prurito inicial (t 0) y final (t 30) en pacientes tratados con oclacitinib, evaluando el prurito del 0-10.

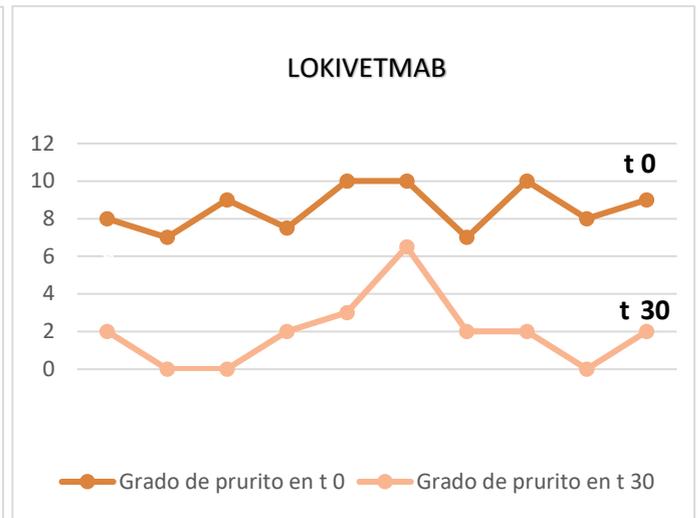


Fig. 8. Gráfico comparativo del prurito inicial (t 0) y final (t 30) en pacientes tratados con lokivetmab, evaluando el prurito del 0-10.

Oclacitinib se aplicó en todos los casos (31 perros) y se consiguió una respuesta positiva en el 67,7% de los casos (21/31) (fig.7), mientras que lokivetmab se prescribió en 18 perros, obteniéndose resultados positivos en el 55,5% (10/18) (fig. 8). Sin embargo estas diferencias de respuesta pueden ser debidas al bajo número de casos y a que el número de perros tratados con lokivetmab fue prácticamente la mitad que los tratados con oclacitinib.

Por otra parte, lokivetmab reduce de una forma más efectiva el prurito, pues la media del prurito inicial de los perros tratados con oclacitinib (7,9) fue más baja que la de los tratados con lokivetmab (8,5), y, el grado de prurito final (a los 30 días) en los animales con este último fármaco fue menor (1,9 lokivetmab respecto a 2,16 de oclacitinib). Por lo tanto, lokivetmab parece tener, en nuestros pacientes, efecto antiprurítico mayor que oclacitinib..

Hay que destacar que, en general, la dermatitis atópica canina es una patología que abarca una cantidad ingente de factores y por ello resulta extremadamente difícil determinar y delimitar qué influye en la eficacia de los tratamientos, pues la suma de factores genéticos, patrones clínicos, edad, ambiente, grado de prurito, etc. se deberían tener en cuenta en conjunto para una valoración adecuada de los pacientes. Además todavía se desconocen parte de los mecanismos implicados en la patogenia, y, por otra parte, algunas de las teorías son objeto de

controversia como sucede con la filagrina, que según Munera-Campos y Carrascosa el defecto de la filagrina estaría producido por un desequilibrio en los linfocitos T, mientras que según Armengot-Carbo, Hernández-Martín y Torrelo el defecto de la filagrina sería debido a una mutación genética.

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas en este trabajo son las siguientes:

A) Respecto la revisión bibliográfica:

- La dermatitis atópica canina es una patología crónica con una sintomatología difícil de tratar debido a que hay muchos factores implicados en su desarrollo y algunos permanecen desconocidos.
- Los principales factores involucrados en el desarrollo de la dermatitis atópica canina conocidos son los defectos de la filagrina, las anomalías en el microbioma de la piel, la carga alérgica ambiental y el tipo de respuesta inmunológica.
- El diagnóstico de la dermatitis atópica canina es de tipo clínico y basado en criterios de exclusión de otras enfermedades pruriginosas.
- Oclacitinib es un fármaco inhibidor de las enzimas JAK, que actúa bloqueando la señalización de las interleucinas involucradas en la inflamación, el prurito y la alergia.
- Lokivetmab es un anticuerpo monoclonal caninizado que actúa uniéndose al receptor de la IL-31 bloqueando su señalización, inhibiendo el prurito.

B) respecto el estudio de los casos clínicos:

- **La edad a la que se manifestó el prurito por primera vez** fue, en la mayoría de los casos, entre los 6 meses y los 3 años de edad (19/31).
- **El patrón clínico más frecuente** en este estudio fue la pododermatitis. En nuestro estudio, una parte importante de los casos presentaba combinación de más de un patrón (16/31 presentaron dos patrones, 11/31 presentaron 3 o 4 patrones y solo 4 casos presentaron un único patrón).
- **Respecto el tipo de patrones clínicos asociados a raza**, podemos decir que en nuestro estudio se observa una tendencia en los pastores alemanes a presentar otitis y pododermatitis; y en los terrier a presentar pododermatitis, dermatitis piodérmicas y eritemas en zonas faciales y ventrales.

- **Relación entre la edad del paciente y la respuesta al tratamiento.** En nuestro estudio en el rango de edad de 2 a 5 años, el 80% de los perros tratados con **oclacitinib** responden al tratamiento; en el rango de 6 a 7 años responden el 50%, y a partir de 8 años la respuesta es muy variable. Respecto el tratamiento con **lokivetmab**, se trataron menos pacientes, pero observamos que en el rango de edad 6 y 7 años, el 62,5% de los perros fue tratado con éxito.
- **Reducción del grado de prurito en los pacientes tratados.** Oclacitinib consiguió una mejora del prurito en el 67,7% de los casos tratados, frente a un 55,5% de los tratados con lokivetmab.
- En nuestro estudio, lokivetmab reduce de una forma más efectiva el prurito (intensidad de 8,5 se reduce a 1,9 en 30 días), frente a oclacitinib (de 7,9 a 2,16 en el mismo periodo de tiempo).

CONCLUSIONS

The conclusions drawn from this work are as follows:

A) Regarding the bibliographic review:

- Canine atopic dermatitis is a chronic pathology with a complex symptomatology which is difficult to treat due to the numerous factors involved in its development, some of which remain unknown.
- The main known factors involved in the development of canine atopic dermatitis are filaggrin defects, abnormalities in the skin microbiome, environmental allergen load and type of immune response.
- The diagnosis of canine atopic dermatitis is clinical and based on exclusion criteria of other pruritic diseases.
- Oclacitinib is a JAK enzyme inhibitor drug, which acts through blocking the signalling of interleukins involved in inflammation, pruritus and allergy.
- Lokivetmab is a caninized monoclonal antibody that acts by binding to the IL-31 receptor blocking its signalling, inhibiting pruritus.

B) Regarding the study of clinical cases:

- **The age at which pruritus first manifested** was, in most cases, between 6 months and 3 years of age (19/31).
- **The most frequent clinical pattern** in this study was pododermatitis. In our study, a significant proportion of cases had a combination of more than one pattern (16/31 had two patterns, 11/31 had 3 or 4 patterns and only 4 cases had a single pattern).

- Regarding **the type of clinical patterns associated with breed**, we can say that in our study we observed a tendency in German shepherds to present otitis and pododermatitis; and in terriers to present pododermatitis, pyotraumatic dermatitis and erythema in facial and ventral areas.
- **Relation between patient age and response to treatment.** In our study, in the age range 2-5 years, 80% of dogs treated with **oclacitinib** responded to treatment; in the age range 6-7 years 50% responded, and from 8 years onwards the response was highly variable. With respect to **lokivetmab** treatment, fewer patients were treated, but we observed that in the age range 6 to 7 years, 62.5% of dogs were successfully treated.
- **Reduction in the degree of pruritus in treated patients.** Oclacitinib achieved an improvement in pruritus in 67.7% of treated cases, compared to 55.5% of those treated with lokivetmab.
- In our study, lokivetmab more effectively reduced pruritus (intensity from 8.5 to 1.9 in 30 days) compared to oclacitinib (from 7.9 to 2.16 in the same time period).

8. VALORACIÓN PERSONAL

Este trabajo ha sido una experiencia personal que me ha ayudado a entender conceptos del desarrollo de la dermatitis atópica canina, del oclacitinib y del lokivetmab y mucho más, pues La dermatología es una rama de la medicina realmente complicada y está estrechamente relacionada con la bioquímica, la inmunología, la neurología y la endocrinología. Además, he tenido la oportunidad de ver casos reales en consulta en el Servicio de Dermatología, momentos de los que he aprendido muchísimo, ya no solo de la DAC, sino también de otras condiciones dermatológicas; y por ello, estoy profundamente agradecida.

Este trabajo me ha permitido entender en profundidad un campo de la veterinaria que es asombroso y me ha proporcionado conocimientos en mi futuro personal como veterinaria.

Por último quería agradecerles a mis dos tutoras la Dra. María Teresa Verde Arribas y la Dra. Laura Navarro Combalía por su ayuda constante, su paciencia y sus ganas de enseñarme.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Alcalá-Pérez, D., Barrera-Pérez, M., Jurado-Santa Cruz, F. (2014) "Fisiopatología del prurito." *Rev Cent Dermatol Pasqua*, 23(1), pp. 6-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2014/cd141b.pdf> [Consultado 08-11-2021].
- 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), pp. 86-95. DOI: 10.1016/j.ad.2013.10.019.
- Bağci, I. S., Ruzicka, T. (2018). "IL-31: A new key player in dermatology and beyond." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(3), pp. 858-866. DOI:10.1016/j.jaci.2017.10.045
- Banovic, F., Tarigo, J., Gordon, H., Barber, J. P., Gogal, R. M. (2019). "Immunomodulatory in vitro effects of oclacitinib on canine T-cell proliferation and cytokine production." *Veterinary dermatology*, 30(1), pp. 17–e6. DOI:10.1111/vde.12698
- Bizikova, P., Santoro, D., Marsella, R., Nuttall, T., Eisenschenk, M. N., Pucheu-Haston, C. M. (2015) "Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis." *Veterinary Dermatology*, 26(2), pp. 79-e24. DOI: 10.1111/vde.12196.
- Brunner, P. M., Leung, D. Y. M., Guttman-Yassky, E. (2018) "Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 120(1), pp. 34-41. DOI: 10.1016/j.anai.2017.09.055.
- Cevikbas, F., Lerner, E. A. (2019). "Physiology and Pathophysiology of Itch." *Physiological reviews*, 100(3), pp. 945–982. DOI:10.1152/physrev.00017.2019
- Cosgrove, S. B., Cleaver, D. M., King, V. L., Gilmer, A. R., Daniels, A. E., Wren, J. A., Stegemann, M. R. (2015). "Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life." *Veterinary dermatology*, 26(3), pp. 171–e35. DOI:10.1111/vde.12194
- Cosgrove, S. B., Wren, J. A., Cleaver, D. M., Walsh, K. F., Follis, S. I., King, V. I., Tena, J. K., Stegemann, M. R. (2013). "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*, 24(6), pp. 587–e142. DOI:10.1111/vde.12088
- 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), pp. 23–31. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x.
- Furue, M., Yamamura, K., Kido-Nakahara, M., Nakahara, T., Fukui, Y. (2017). "Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis." *Allergy*, 73(1), pp. 29–36. DOI:10.1111/all.13239

- Gibbs, B. F., Patsinakidis, N., Raap, U. (2019). "Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases." *Frontiers in immunology*, 10, 1383. DOI:10.3389/fimmu.2019.01383
- Gonzales, A. J., Bowman, J. W., Fici, G. J., Zhang, M., Mann, D. W., Mitton-Fry, M. (2014). "Oclacitinib (APOQUEL (®)) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 37(4), pp. 317–324. DOI: 10.1111/jvp.12101.
- 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(196), pp. 1-13. DOI: 10.1186/s12917-015-0515-5.
- Langan, S. M., Irvine, A. D., Weidinger, S. (2020). "Atopic dermatitis." *The Lancet*, 396(10247), pp. 345-360. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
- Linek, M. y Favrot, C. (2010) "Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners." *Veterinary Dermatology*, 21(5), pp. 456-462. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2010.00899.x.
- Little, P. R., King, V. L., Davis, K. R., Cosgrove, S. B., Stegemann, M. R. (2015). "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), pp. 23–e8. DOI:10.1111/vde.12186
- London, C., DeBoer, D., McKay, L., Bateman, F., Eeg, P.H., Hebert, D., Cleaver, D., Gonzales, A. (2019). "Understanding Apoquel & Dispelling the Myths." *Clinician's forum, Brief Media*. Disponible en: <https://www.cliniciansbrief.com/article/clinicians-forum-expert-views-roundtable-Apoquel> [Consultado por última vez 07-11-2021].
- Luo, W., Li, Y. X., Jiang, L. J., Chen, Q., Wang, T., Ye, D. W. (2020). "Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19." *Trends in pharmacological sciences*, 41(8), pp. 531–543. DOI: 10.1016/j.tips.2020.06.007
- 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*, 31(4), pp. 284–e69. DOI:10.1111/vde.12849
- Morris, R., Kershaw, N. J., & Babon, J. J. (2018). "The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway." *Protein science: a publication of the Protein Society*, 27(12), pp. 1984–2009. DOI:10.1002/pro.3519

- Munera-Campos, M y Carrascosa, J.M. (2020). “Innovación en la dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica.” *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111(3), pp. 205-211. DOI: 10.1016/j.ad.2019.11.002
- 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), pp. 1291-1300. DOI: 10.2460/javma.254.11.1291.
- Olivry, T., Saridomichelakis, M., Nuttall, T., Bensignor, E., Griffin, C. E., Hill, P. B., International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). (2014). “Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs.” *Veterinary dermatology*, 25(2), pp. 77–e25. DOI:10.1111/vde.12107
- Patel, N., Feldman, S. R. (2017). “Management of atopic dermatitis. Adherence in atopic Dermatitis. Introduction.” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1027, pp. 139-159. DOI: 10.1007/978-3-319-64804-0.
- Serra López-Matencio, J.M., Morell Baladrón, A., Castañeda, S. (2017). “Interacciones farmacológicas de los anticuerpos monoclonales.” *Medicina Clínica: Elsevier*, 151(4), pp. 148-155. DOI:10.1016/j.medcli.2017.10.037
- Souza, C. P., Rosychuk, R., 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*, 29(6), pp. 489–e164. DOI:10.1111/vde.12682
- Szczepanik, M. P., Popiel, J., Cekiera, A., Pomorska-Handwerker, D., Karaś-Tęcza, J., Ściskalska, M., Oczkowska, K., Taube, M., Olender, V., Parys, P. (2020). “Evaluation of the clinical efficiency of lokivetmab in client privately owned atopic dogs - multicenter study.” *Polish journal of veterinary sciences*, 23(2), pp. 191–195. DOI: 10.24425/pjvs.2020.132765
- 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), pp. 98-e26. DOI:10.1111/vde.12715
- Topal, F. A., Zuberbier, T., Makris, M. P., Hofmann, M. (2020). “The role of IL-17, IL-23 and IL-31, IL-33 in allergic skin diseases.” *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 20(4), pp. 367–373. DOI:10.1097/ACI.0000000000000658

- Wilhem, S., Kovalik, M., Favrot, C. (2011). "Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis," *Veterinary Dermatology*, 22(2), pp. 143-149. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2010.00925.x.