



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Inhibidores de las Janus Kinasas en el tratamiento de las dermatitis caninas

Janus Kinase inhibitors in the treatment of canine dermatitis

Autor/es

Ignacio Molins Laín

Director/es

María Teresa Verde Arribas

Facultad de Veterinaria

2023

---

## ÍNDICE

1.	Resumen / Abstract .....	1
2.	Introducción.....	3
3.	Justificación y Objetivos .....	4
4.	Metodología .....	5
5.	Revisión bibliográfica: Inhibidores de las Janus Kinasas en el tratamiento de las dermatitis alérgicas canina .....	6
5.1	Dermatitis alérgicas canina .....	6
5.1.1	Dermatitis atópica canina (DAC) .....	6
5.1.1.1	Fisiopatología .....	7
5.1.1.2	Cuadro clínico .....	14
5.1.1.3	Diagnóstico .....	17
5.2	Tratamientos sistémicos de la Dermatitis atópica canina .....	19
5.2.1	Opciones terapéuticas sistémicas convencionales .....	20
5.3	Inhibidores de las Janus Kinasas .....	21
5.3.1	Sistema JAK .....	22
5.3.2	¿Qué son y cómo actúan los inhibidores de JAK? .....	24
5.3.3	Tipos de inhibidores de JAK .....	25
5.3.4	¿Por qué se consideran una terapia dirigida? .....	27
5.3.5	Seguridad de estas moléculas y efectos secundarios .....	28
6.	Conclusiones / Conclusions .....	30
7.	Valoración personal .....	31
8.	Bibliografía .....	32

## 1. Resumen / Abstract

---

Las dermatitis alérgicas constituyen uno de los grupos de enfermedades inflamatorias de la piel de mayor relevancia clínica en la especie canina. Las tres más significativas son la Dermatitis atópica canina (DAC), la Dermatitis por hipersensibilidad alimentaria y la Dermatitis por picadura de pulga.

La DAC es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a muchos perros en todo el mundo. Los síntomas incluyen prurito, enrojecimiento, inflamación y lesiones cutáneas, y pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida del perro y su propietario.

Aunque existen varias opciones de tratamiento disponibles para la DAC, todavía hay mucho por hacer para mejorar la eficacia y la seguridad de estos tratamientos.

Hasta hace algo más de veinte años, los fármacos de acción más rápida y eficaz frente a las DAC eran los corticosteroides, pero los efectos secundarios de estas drogas son un problema que se trata de evitar buscando otras alternativas.

Los inhibidores de Janus Kinasas constituyen unas nuevas moléculas que inhiben la activación de diversas interleucinas proinflamatorias y que han dejado atrás otros tratamientos convencionales, como los corticosteroides o los inhibidores de calcineurina. Estos son capaces de inhibir selectivamente las citoquinas dependientes de las JAK1 y, en menor grado, de las JAK2, lo que puede reducir los efectos de las citoquinas proinflamatorias y proalérgicas. Además, los inhibidores de Janus Kinasas han demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias pruriginosas, la rinitis alérgica y el asma.

## Abstract

---

Allergic dermatitis constitutes one of the most clinically relevant groups of inflammatory skin diseases in the canine species. The three most significant ones are Canine Atopic Dermatitis (CAD), Dermatitis due to food hypersensitivity, and Flea Bite Dermatitis.

CAD is a chronic inflammatory skin disease that affects many dogs worldwide. Symptoms include itching, redness, inflammation, and skin lesions, and they can have a significant impact on the dog's quality of life and its owner.

While there are several treatment options available for CAD, there is still much to be done to improve the effectiveness and safety of these treatments.

Until just over twenty years ago, corticosteroids were the fastest and most effective drugs against CAD, but the side effects of these drugs are a problem that is being avoided by seeking other alternatives.

Janus kinase inhibitors are new molecules that inhibit the activation of various pro-inflammatory interleukins and have superseded conventional treatments such as corticosteroids or calcineurin inhibitors. They are able to selectively inhibit JAK1 and, to a lesser extent, JAK2-dependent cytokines, which may reduce the effects of pro-inflammatory and pro-allergenic cytokines. In addition, Janus kinase inhibitors have been shown to be effective in the treatment of pruritic inflammatory diseases, allergic rhinitis and asthma.

## 2. Introducción

---

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica. Tiene predisposición genética e implica anormalidades en la función de barrera de la piel e inflamación cutánea, infecciones cutáneas secundarias e hipersensibilidad a alérgenos ambientales, alimentarios o microbianos (Nuttall, Marsella, Rosenbaum, et al, 2019).

Debido a la condición de cronicidad de esta enfermedad, los pacientes deberán estar sujetos a un tratamiento de por vida. Por ello, a lo largo de los años se han ido buscando nuevos tratamientos que minimizaran los efectos secundarios de un tratamiento mantenido en el tiempo.

En este trabajo de revisión se valorarán los aspectos clave de la fisiopatología, el cuadro clínico y el diagnóstico de la DAC; y se centrará en el estudio de los conocimientos actuales de los inhibidores de las Janus Kinasas como nueva opción terapéutica sistémica, dejando atrás otras moléculas con más efectos adversos como los corticosteroides.

### 3. Justificación y objetivos

---

En la actualidad estamos viviendo una revolución dentro de los tratamientos para el control del prurito y la inflamación provocadas por diferentes tipos de dermatitis en la especie canina. Con la comercialización de moléculas que inhiben la activación de diversas interleucinas proinflamatorias (IL-31) se han dejado atrás otros tratamientos convencionales, como los corticosteroides, con la esperanza de lograr un mejor control de los signos y reducir los efectos secundarios de dichos fármacos.

Por tanto, los objetivos fundamentales que se plantean en la realización de este trabajo son:

1. Conocer las dermatitis que afectan a la especie canina. En concreto la dermatitis atópica canina (DAC).
2. Estudiar los mecanismos en los que interviene la interleucina-31 (IL-31) en el proceso inflamatorio alérgico.
3. Estudiar los tipos de enzimas Janus Kinasas y los mecanismos en los que están implicadas.
4. Analizar el tipo de moléculas terapéuticas inhibitoras de las Janus Kinasas que actualmente están disponibles y sus niveles de acción en el organismo.
5. Valorar los posibles efectos secundarios de los inhibidores de las enzimas Janus Kinasas.

## 4. Metodología

---

Para la realización de este trabajo se han utilizado libros especializados en dermatitis canina, fisiología y farmacología. La mayor parte de ellos consultados en la Biblioteca de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. Además, se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos, revistas científicas, trabajos académicos y de divulgación científica especializados en medicina veterinaria, usando como bases de datos científicos y motores de búsqueda Google Scholar, PubMed, Zaguán, Alcorze, Web of Science y Science Direct. En total han sido encontradas 561 citas bibliográficas, de las cuales se han utilizado 58 para la elaboración de esta revisión. El resto fueron descartadas por tratar aspectos no relacionados con este trabajo.

Para focalizar la búsqueda se han utilizado las siguientes palabras clave:

- Dermatitis atópica canina / Canine atopic dermatitis
- Terapia atópica / Atopic therapy
- Prurito / pruritus / itching
- Janus Kinasa / Janus Kinase
- Inhibidores de Janus Kinasa / Janus Kinasa inhibitors
- IL-31
- Especie canina / Perro / Canine / Dog
- IgE
- Citocinas / cytokines
- Corticosteroides / corticosteroids
- Apoquel
- Oclacitinib

## 5. REVISION BIBLIOGRÁFICA

### Inhibidores de las Janus Kinasas en el tratamiento de las dermatitis alérgicas caninas

---

#### 5.1 DERMATITIS ALERGICAS CANINAS

Las dermatitis alérgicas constituyen uno de los grupos de enfermedades inflamatorias de la piel de mayor relevancia clínica. Los tres tipos de dermatitis alérgicas que se presentan con mayor frecuencia en los perros son la Dermatitis Atópica Canina (DAC), la Dermatitis por Hipersensibilidad Alimentaria (DHA) y la Dermatitis por Hipersensibilidad a la Picadura de Pulgas DHPP).

La DHA y la DHPP son cuadros que se pueden controlar con relativa facilidad restringiendo el acceso del paciente a los alimentos que desencadenan la reacción de hipersensibilidad o aplicando insecticidas que controlan las picaduras de pulgas.

La DAC es una enfermedad inflamatoria crónica que va a requerir control de los signos clínicos del paciente a lo largo de toda su vida, ya que el perro afectado tiene que convivir con los alérgenos ambientales que inducen la reacción alérgica que da como resultado los signos clínicos de la DAC.

##### 5.1.1 Dermatitis atópica canina (DAC)

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica. Tiene predisposición genética e implica anormalidades en la función de barrera de la piel e inflamación cutánea, infecciones cutáneas y del conducto auditivo secundarias por *Staphylococcus spp* y/o por *Malassezia*, e hipersensibilidad a alérgenos ambientales, alimentarios o microbianos (Nuttall, Marsella, Rosenbaum, et al, 2019).

El hecho de que la dermatitis atópica presente una predilección racial y una aparición familiar, sugiere que factores genéticos puedan tener un importante papel en la presentación de la enfermedad (Sousa y Marsella, 2001). Sin embargo, todavía son necesarios estudios para aclarar definitivamente la susceptibilidad genética de la dermatitis atópica.

Además, se trata de una enfermedad frecuente, puesto que afecta hasta al 15% de la población canina mundial (Hillier y Griffin, 2001).



Su clínica está asociada a una mayor producción de anticuerpos IgE frente a alérgenos ambientales como polen, ácaros, moho, alérgenos alimentarios o microorganismos. El fenotipo atópico se caracteriza por prurito crónico, una distribución típica de las lesiones, antecedentes familiares de la enfermedad y predisposición racial. Sin embargo, estos signos no solo se observan en perros con dermatitis mediada por IgE, sino también en aquellos con una afección denominada "dermatitis similar a la dermatitis atópica" (ALD, por sus siglas en inglés, *Atopic-Like Dermatitis*). La ALD se define como una enfermedad cutánea pruriginosa canina con rasgos característicos de dermatitis atópica, pero con resultados negativos cuando se realizan pruebas serológicas para la detección de anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos ambientales. Por lo que niveles elevados de IgE específicos de alérgenos en suero son un hallazgo común en perros con DAC, pero hay que tener en cuenta que hay perros con cuadros similares a la DAC en los que no se pueden detectar niveles de IgE específicos frente a alérgenos (ALD), lo que no excluye el padecimiento de la enfermedad.

Cabe la posibilidad de que los perros con ALD sean alérgicos a otros alérgenos menores que no se incluyen en las pruebas de alérgenos ambientales. También es posible que su desregulación inmunitaria no implique la producción de IgE o que dichos antígenos no se unan a estos anticuerpos.

### **5.1.1.1 Fisiopatología**

La DAC es una enfermedad multifactorial, en la cual influyen factores genéticos y medioambientales. Por lo tanto, los individuos alérgicos tendrán predisposición genética a desarrollar la enfermedad, aunque no la desarrollarán si no se ponen en contacto con factores desencadenantes (ambientales o microbiológicos).

Existen dos mecanismos mayores que intervienen en el desarrollo de la dermatitis atópica. Estos son la respuesta inmune IgE anómala contra antígenos que entran en contacto con la piel, vía aerógena o digestiva, y las anomalías en la estructura de la piel y la función de la epidermis.

Pero no solo eso, sino que también la respuesta inmune celular a través de los linfocitos T, y las citocinas inflamatorias son cruciales en el desarrollo de esta enfermedad (Santoro et al, 2015).

Debemos tener en cuenta que en los perros atópicos existe:

- Un defecto de la barrera cutánea con desestructuración de la estructura epidérmica compacta.

- Una respuesta exagerada de la vía Th2 frente a reacciones inflamatorias dérmicas y alérgenos ambientales.
- Colonización de la superficie cutánea por microorganismos como *Staphylococcus pseudointermedius* o *Malassezia pachydermatis*.
- Exposición a factores agravantes como picaduras de pulgas, alimentos alérgicos, humedad, detergentes, o fibras textiles, entre otros.

### **Defectos en la barrera de la piel**

Los perros atópicos suelen presentar menor cantidad de lípidos celulares, ceramidas, filagrinas y fitoesfingosinas en la composición de su piel. Por ello no cuentan con los mecanismos fisiológicos adecuados para realizar sus funciones y pierden una mayor cantidad de agua que los individuos sanos. Esto acaba dando lugar a xerodermia, que facilita el acceso de alérgenos, bacterias y otros microorganismos por vía percutánea (González Arribas, 2006).

Estudios recientes realizados en el perro, basados en observaciones clínicas e histológicas, sugieren que la principal ruta de entrada de diferentes alérgenos es la vía epidérmica (González Arribas, 2006).

### **Respuesta celular**

Son numerosas las células que juegan un papel importante en la patogenia de la DAC. Las más importantes son:

- Linfocitos T-helper que participan produciendo citocinas que activan las células B y otras células inflamatorias. Los linfocitos B a su vez se encargan de producir IgE y subclases de IgG (Hill y Olivry, 2001).

Los linfocitos T-helper se dividen en Th1, que producen principalmente IL-2 y IFN- $\gamma$ , y Th2, que producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. En general las respuestas de las Th1 promueven la inmunidad mediadas por células y la estimulación de los linfocitos B para que produzcan IgG. Por otro lado, las respuestas Th2 están encaminadas a las respuestas alérgicas y producción de IgE (Miller, Griffin y Cambell, 2013).

Diferentes estudios han puesto en evidencia que los cambios en las poblaciones de linfocitos T determinan las etapas de la enfermedad. Así, en las lesiones cutáneas crónicas se observa una respuesta mixta de Th1 y Th2. Mientras que las citocinas de Th2 son más relevantes en el desarrollo de la enfermedad y la fase aguda, las producidas por acción de los Th1 actúan en fases más crónicas (Nuttall, Knight, McAleese et al, 2002).

- Las células de Langerhans son células presentadoras de antígeno y su principal misión es la activación de los linfocitos T. Se ha demostrado un incremento de estas células en la piel de perros con DAC (Hill y Olivry, 2001).
- Los mastocitos liberan mediadores de la inflamación como histamina, serotonina, triptasa, quimasa y leucotrienos (De Mora, García, Ferrer y Arboix, 1993), que también desarrollan un papel importante en el proceso inflamatorio alérgico.

### **Inmunoglobulinas IgE**

La IgE participan en el proceso inflamatorio a través de la unión a la superficie de los basófilos y de los mastocitos de la superficie epidérmica. Después, su interacción con los antígenos provoca la desgranulación de estas células inflamatorias (Miller, Griffin y Cambell, 2013)

Sin embargo, recientes estudios sugieren que, aunque 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 en mayor medida de una serie de factores tales como las subpoblaciones de linfocitos T, la alteración en la liberación de mastocitos y una barrera cutánea defectuosa (Marsella, Sousa, Gonzales et al., 2012).

También hay otras inmunoglobulinas que acompañan a las IgE en el curso de la DAC, como las IgGs. Sin embargo, no existen datos evidentes de que alguna de las subclases esté implicada en la patogenia de la enfermedad (Halliwell y DeBoer, 2001).

Antiguamente se consideraba que se podía establecer el diagnóstico de la DAC haciendo un recuento de IgE totales y específicas frente a aeroalergenos. Sin embargo, hoy se sabe que los niveles totales de IgE séricos no constituyen un criterio diagnóstico para la DAC, ya que varían entre diferentes individuos atópicos, y que, por otra parte, los niveles de IgE alérgeno-específicos sí muestran una correlación, aunque se precisa un análisis de los resultados en relación a la historia clínica. Se ha visto que el 80% de perros con DAC presentan anticuerpos IgE alérgeno-específicos frente a determinados alérgenos ambientales. Por lo tanto, su detección en sangre mediante pruebas serológicas ELISA, si

bien no sirve para establecer el diagnóstico de una DAC, permite una opción terapéutica (Pucheu-Haston, 2016)

## 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, siendo indispensables en el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa (Cuadro 1). Debido a su papel en la regulación de muchas funciones celulares importantes, su desregulación puede provocar una serie de cambios a nivel celular y molecular que se traducen en signos clínicos no deseados y enfermedades crónicas (Gonzales et al., 2014).

Tienen un papel muy importante en la DAC, ya que su acción sobre las diferentes células o sobre la piel en sí misma, determinará muchas de las respuestas y de los cambios propios de la enfermedad (Miller, Griffin y Campbell, 2013).

Citocina	Fuente	Células y órganos blanco	Efectos biológicos
<b>Quimiocinas</b>	Macrófagos, células endoteliales, células T, fibroblastos, plaquetas	Leucocitos	Quimiotaxis, migración hacia tejidos, activación
<b>Interferón <math>\alpha</math> (IFN<math>\alpha</math>)</b>	Macrófagos	Células NK, células tisulares	Aumenta la expresión del CMH-1, estado antiviral, activación de células NK,
<b>IFN <math>\beta</math></b>	Fibroblastos	Células NK, células tisulares	Aumenta la expresión del CMH-1, estado antiviral, activación de células NK,
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	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

<b>IL-1</b>	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
<b>IL-2</b>	Macrófagos, células T	Células B, T y NK	Inflamación, proliferación y diferenciación de células T, síntesis de INF $\gamma$ e IL-4, proliferación y diferenciación de células NK, síntesis de anticuerpos.
<b>IL-3</b>	Células T	Células hematopoyéticas inmaduras	Estimula hematopoyesis
<b>IL-4</b>	Células TH2, mastocitos y 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
<b>IL-5</b>	Células TH2, mastocitos	Eosinófilos, linfocitos B	Activación, crecimiento y diferenciación de eosinófilos, estimula la producción de IgA.
<b>IL-6</b>	Macrófagos, células endoteliales, células T	Hígado, células B, progenitores leucocitarios	Síntesis de proteínas de fase aguda, proliferación de células B y producción de anticuerpos
<b>IL-7</b>	Fibroblastos, células del estroma de la médula ósea	Progenitores linfoides inmaduros,	Producción de linfocitos B y T
<b>IL-10</b>	Macrófagos, células T reguladoras	Macrófagos, células dendríticas	Inhiben la producción de IL-12 y la expresión de moléculas de clase II del CMH
<b>IL-12</b>	Células dendríticas, macrófagos	Células T y NK	Diferenciación de TH1, estimula la síntesis de INF $\gamma$
<b>IL-13</b>	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
<b>IL-15</b>	Macrófagos, otras	Células NK, T	Proliferación de células NK y Linfocitos T CD8

<b>IL-17</b>	Células TH17	Leucocitos, células epiteliales	Estimula la producción de quimiocinas, péptidos antimicrobianos, inflamación, respuesta de neutrófilos
<b>IL-18</b>	Macrófagos	Células T, NK	Síntesis de IFN $\gamma$
<b>IL-21</b>	Células T	Células B, T, NK	Crecimiento de células B, generación de linfocitos T colaboradores foliculares, proliferación de células T y Nk
<b>IL-22</b>	Células T	Células epiteliales	Estimula la síntesis de péptidos antimicrobianos, promueve la función de la barrera
<b>IL-23</b>	Macrófagos células dendríticas	Células T	Mantenimiento de las células T productoras de IL-17
<b>IL-25</b>	Células TH2	Fagocitos, células T	Estimula la producción de IL-4, IL-5, IL-13, aumenta la expresión del factor de inhibición de migración
<b>IL-27</b>	Macrófagos, células dendríticas	Células T y NK	Diferenciación de TH1, síntesis de IFN $\gamma$
<b>Factor estimulante de colonias de granulocitos</b>	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales,	Progenitores granulocitos	Estimula la producción de granulocitos
<b>Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos</b>	Macrófagos, células T, endoteliales, fibroblastos	Progenitores mieloides, macrófagos	Estimula la producción de granulocitos y monocitos, activación de macrófagos
<b>Factor estimulante de colonia de monocitos</b>	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y de médula ósea	Progenitores de monocitos	Estimula la producción de monocitos
<b>Factor de células madre</b>	Células del estroma de medula ósea	Células madre hematopoyéticas	Estimula la hematopoyesis
<b>Factor transformador de crecimiento <math>\beta</math> (TGF-<math>\beta</math>)</b>	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

<b>Factor de necrosis tumoral (TNF)</b>	Macrófagos, células T,	Células endoteliales neutrófilos, hipotálamo, hígado, músculos, grasa, otras células	Estimula la inflamación, reclutamiento de neutrófilos y monocitos, síntesis de quimiocinas, de IL-1, apoptosis, catabolismos
<b>IL-31</b>	Células T Helper y macrófagos	Monocitos y células de múltiples tejidos donde se expresen receptores IL-31 RA y OSMR	Inducción de prurito, expresión aumentada en DAC

**Cuadro 1.** Principales citocinas, fuentes, objetivos y efectos (adaptado de Yepes, 2016; Miller et al., 2013).

### IL-31

Entre los mediadores del prurito se encuentran la histamina, algunas prostaglandinas, leucotrienos y neuropéptidos y la IL-31. Esta última es una citocina con uno de los papeles más importantes en el desarrollo del prurito en pacientes con DAC. Sus principales funciones biológicas consisten en regular la proliferación celular y la hematopoyesis, inducir la actividad de otras citocinas y quimiocinas, y también participa en la regulación de la respuesta inmune y de la inflamación (Zhang et al., 2008).

Las células mononucleares de la sangre periférica de perros expuestos a alérgenos junto con la enterotoxina B estafilocócica producen niveles elevados de IL-31. Pero los mitógenos de linfocitos T también estimulan la producción de IL-31, lo que sugiere que son estas células la fuente de esta citoquina (Tizard, 2019).

En el perro, los receptores de esta citocina se expresan en células mononucleares, queratinocitos y en la superficie de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. El análisis de la distribución tisular de los receptores IL-31RA reveló que se expresan con mayor abundancia en los ganglios de la raíz dorsal, donde se localizan los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales cutáneas. Así que se puede hablar de la existencia de una interacción entre el sistema inmunitario y el neuronal en la inducción del prurito a través de la activación de los receptores de citocinas en los nervios periféricos (Bağcı y Ruzicka, 2017).

Por tanto, la combinación de alérgenos y la presencia de bacterias pueden estimular a los linfocitos T, queratinocitos y neuronas para inducir la inflamación y el prurito de la DAC usando la IL-31 (Tizard, 2019).

La IL-31 tiene varias funciones. Cursa como proinflamatorio, debido a que regula la expresión de los genes proinflamatorios y las células T. También reduce la expresión genética de moléculas que participan en la función de la barrera cutánea como las filagrinas, lo que acusa todavía más la xerodermia y la pérdida de función de barrera protectora de la piel agravando el prurito y las lesiones (Topal et al., 2020). Además, estimula la formación de nuevas quimiocinas en los queratinocitos de la epidermis que promueven la quimiotaxis atrayendo células inmunológicas a la zona de la lesión.

Resumiendo, la IL-31, al estar estrechamente relacionada con los trastornos cutáneos pruriginosos crónicos, desencadenando el prurito y la inflamación como en la DAC, se ha convertido en una nueva diana para la farmacoterapia dirigida.

### **5.1.1.1 Cuadro clínico de la DAC**

El síntoma clínico constante en todos los perros es el prurito de grado medio a intenso, por el cual el perro se rasca, se lame, se muerde y se frota contra los objetos, lo que provoca el desarrollo de lesiones secundarias por autotraumatismo (González Arribas, 2006).

La progresión y extensión de estas lesiones secundarias es muy variable y responde a la intensidad de prurito. La intensidad, a su vez, está relacionada con diversos factores como los descritos a continuación (Hillier y Olivry, 2004):

- La asociación de otras enfermedades alérgicas (hipersensibilidad a la picadura de pulga o hipersensibilidad alimentaria)
- Cambios meteorológicos (temperatura alta y humedad)
- Situaciones de estrés y/o ansiedad
- Infecciones secundarias sobre la piel (bacteriana o por *Malassezia*)

Por lo tanto, en el tratamiento de la enfermedad serán tan importantes los fármacos como controlar estos factores para disminuir la sintomatología.

Existe una escala graduada del 1 al 10 denominada PVAS (Pruritus Visual Analog Scale) para objetivizar el nivel de prurito percibido por los tutores del paciente (Hill, Lau y Rybnicek, 2007). La interpretación es la siguiente:



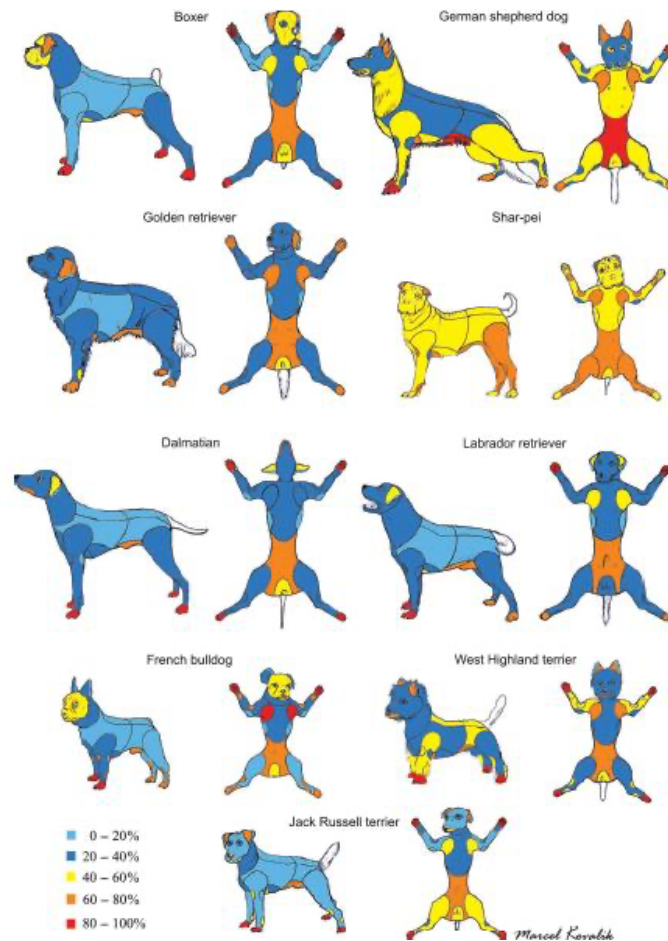
- **0. Sin prurito.** Perro normal.
- **1-2. Prurito muy leve.** El perro se rasca solo de vez en cuando.
- **3-4. Prurito leve.** Episodios de rascado eventualmente largos e insistentes.
- **5-6. Prurito moderado.** El perro se rasca habitualmente y se autolesiona, principalmente por el día. Deja de rascarse si se le distrae.
- **7-8. Prurito intenso.** Se rasca continuamente tanto de día como de noche. Lesiones evidentes por autotraumatismo.
- **9-10. Prurito muy intenso.** El perro casi nunca deja de rascarse. El picor le impide realizar sus actividades normales (comer, jugar, dormir...).

A la hora de reconocer clínicamente este prurito hay que tener en cuenta que se puede manifestar tanto de manera directa como indirecta (Cuadro 2).

Manifestaciones directas e indirectas del prurito	
Manifestación directa	Manifestación indirecta
Rascado con las patas	Excoriaciones, alopecias.
Lamidos	Coloración rojiza por la saliva, pelo aplastado por la acción. Fecalomas. Piodermas, principalmente intertigos o dermatitis piotraumáticas.
Mordiscos	Pelos rotos en el tricograma, dermatitis piotraumáticas, pelo entre los dientes y sarro. Fecalomas.
Frotamiento contra objetos	Marcaje en la orientación del pelo a los lados. Marcas en los objetos por el sebo adherido (paredes, muebles).

**Cuadro 2.** Manifestaciones directas e indirectas del prurito (Machicote, 2011).

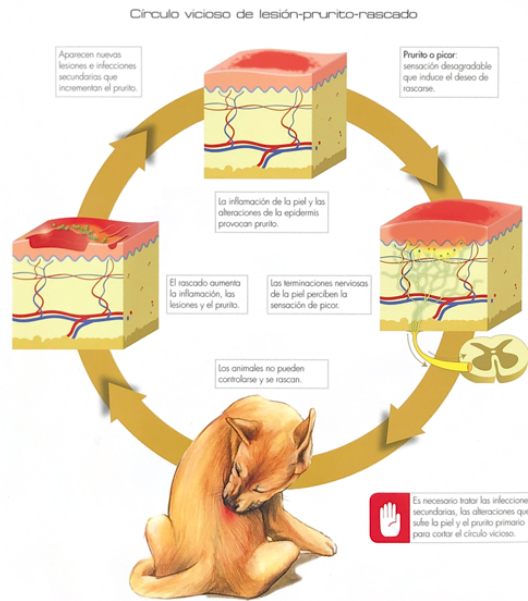
En perros con DAC, las lesiones clínicas afectan más comúnmente a zonas ventrales sin pelo (axilas, región inguinal, zonas interdigitales), similares a las lesiones observadas en la dermatitis alérgica de contacto. También son zonas típicamente afectadas el hocico, las zonas periorcarias, los pabellones auriculares y las flexuras periorcarias, el pabellón auricular y la superficie de flexión del codo (Figura 1). La sintomatología temprana suele mostrar prurito en ausencia de lesiones evidentes o eritema leve.



**Figura 1.** Distribución de las lesiones en diferentes razas según el grado de afección (Wilhem, Kovalik, y Favrot, 2010).

El prurito suele ser primario, aunque los perros con dermatitis atópicas leves pueden no presentar prurito, excepto cuando se han desarrollado infecciones secundarias. Por lo que esto puede deberse a que estos perros estuvieran por debajo del umbral prurítico clínico. Esto suele ocurrir en fases tempranas, mientras que más adelante se caracteriza por la presencia de prurito independientemente de la existencia de una infección (Miller, Griffin y Campbell, 2014).

Por tanto, las lesiones presentes en los perros atópicos van aumentando conforme avanza la enfermedad ya que se entra en un círculo vicioso en el que el prurito les hace seguir rascándose, mordiéndose y lamiéndose y cada vez las lesiones van a más. Por tanto, el control del prurito actualmente es el eje central del tratamiento de la DAC.



**Figura 2.** Diagrama de las lesiones por rascado en presencia de prurito. (Fuente: Lorente, 2013).

Como puede observarse en la Figura 2, las lesiones de un perro con DAC son el resultado de una retroalimentación lesión-prurito-rascado. Al rascarse aumenta la inflamación y las lesiones, esta inflamación junto con la alteración de la epidermis provocan prurito, y finalmente las terminaciones nerviosas de la piel perciben la sensación de picor y vuelve a rascarse iniciando de nuevo el círculo (Lorente, 2013).

Históricamente, la DAC se ha descrito como una enfermedad pruriginosa en la que las erupciones se consideran lesiones secundarias (Miller, Griffin y Campbell, 2013). Sin embargo, recientemente algunos autores han descrito la presencia de erupciones primarias de tipo macular a placas o erupciones papulares (Miller, Griffin y Campbell, 2013).

Otros signos descritos en el perro atópico son la conjuntivitis, otitis, hiperhidrosis, y cambios crónicos debidos al comportamiento prurítico, liquenificación e hiperpigmentación (Miller, Griffin y Campbell, 2013).

### 5.1.1.3 Diagnóstico

La sintomatología de la DAC es común a otras patologías cutáneas de diversos orígenes. Además, no hay ningún biomarcador específico de la DAC (Rostaher, 2021), por lo que, ante la existencia de un

amplio diferencial, se ha estandarizado un protocolo que permite ir descartando las diferentes posibles patologías que cursan con prurito hasta llegar a un diagnóstico definitivo (diagnóstico por exclusión).

Por lo tanto, el diagnóstico de la atopia está basado en la historia clínica, exploración y en descartar otros procesos pruriginosos incluidos en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de reacción intradérmicas o una serología para detectar IgE solo sirven para identificar los alérgenos causantes y obtener una posible formulación para la inmunoterapia (Miller y Kirk, 2013); pero no pueden considerarse pruebas diagnósticas.

El listado de procesos que pueden cursar con prurito y que deben incluirse en el diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica canina incluye:

- Dermatitis por hipersensibilidad a la picadura de pulga (DHPP).
- Hipersensibilidad alimentaria.
- Sarna sarcóptica
- Cheyletiellosis
- Trombiculidiasis
- Pediculosis
- Parasitosis internas.
- Infección bacteriana por estafilococos.
- Dermatitis por Malassezia.
- Dermatitis por contacto.
- Reacción cutánea a los medicamentos.

Por otra parte, hay que comprobar que el paciente presente 5 o más de los signos clínicos de Favrot; que incluyen una serie de características clínicas que se suelen presentar en la mayoría de los perros con DAC, y que se ha demostrado que cuentan con elevada asociación estadística a la enfermedad (Cuadro 3). El cumplimiento de 5 de estos criterios no permite el diagnóstico directo de la DAC, puesto que tiene una especificidad del 83%, pero cuando se cumplen y además se combina con el diagnóstico por exclusión, la especificidad sube a 93.7% (Favrot et al, 2010).

Criterios de Favrot
Aparición de los signos clínicos antes de los 3 años.
El perro pasa la gran mayor parte del tiempo dentro de la vivienda.
Prurito y lesiones sobre todo en extremidades (dedos) anteriores.
Recurrentes infecciones por levaduras (sobre todo) o bacterias.
Afección de la cara interna de los pabellones auriculares.
Los márgenes de la oreja no están afectados.
El área dorsolumbar no está afectada.

**Cuadro 3.** Criterios de Favrot para el diagnóstico de la DAC. (Fuente: Favrot, 2010).

## 5.2 TRATAMIENTOS SISTÉMICOS DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA

Actualmente no existe un tratamiento curativo para la dermatitis atópica. No obstante, se dispone de una serie de medidas terapéuticas que ayudan a atenuar la enfermedad y permiten a los pacientes tener una buena calidad de vida (González Arribas, 2006).

De hecho, la correcta información al propietario es esencial para el éxito del tratamiento de la DAC a largo plazo. Deben conocer los aspectos crónicos e incurables de esta enfermedad. De esta manera, los pacientes afectados podrán controlarse con éxito para minimizar los efectos de los signos clínicos sobre su calidad de vida y la de sus propietarios, aunque no puedan ser curados (Miller, Griffin y Campbell, 2013).

El control terapéutico de la DAC se apoya en la combinación de una serie de medidas como son: evitar la exposición a los alérgenos, un tratamiento sintomático antiinflamatorio y antimicrobiano, la

inmunoterapia específica (hiposensibilización) como tratamiento etiológico, con el fin de combatir la disfunción inmunitaria que conduce a la alergia (Olivry y Sousa, 2001). El conjunto de estas medidas tiene como finalidad el identificar y eliminar aquellos factores que fomentan la enfermedad, reducir la inflamación de la piel y controlar el prurito.

Es importante que todos los factores que afectan al umbral del prurito se manejen simultáneamente para tener éxito en el tratamiento, especialmente en presencia de brotes. Y es que, el tratamiento de la DAC será diferente si estamos ante un brote agudo o si es la forma crónica de la enfermedad. Además, siempre debe ser individualizado, dependiendo de la frecuencia de estos brotes, la estacionalidad y el estado de salud general del paciente.

Por lo tanto, el control de la DAC se basa en (Van der Lee, 2021):

- Evitar los alérgenos
- Restaurar la barrera cutánea
- Regular la respuesta inmune mediante inmunoterapia alérgeno-específica (subcutánea o sublingual)
- Control de la inflamación y el prurito
- Control de las infecciones cutáneas

Esta revisión bibliográfica se enfocará en los inhibidores de Janus Kinasas, nuevas moléculas que inhiben la activación de diversas interleucinas proinflamatorias y que han dejado atrás otros tratamientos convencionales, como los corticosteroides o los inhibidores de calcineurina.

## **5.2.1 Opciones terapéuticas sistémicas convencionales**

### **Corticosteroides**

Los corticosteroides son una clase de fármacos que poseen potentes propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Por lo que resultan eficaces a la hora de aliviar el prurito y reducir la inflamación asociada a la DAC. Sin embargo, su uso prolongado por vía sistémica provoca la aparición de frecuentes efectos adversos, algunos de los cuales son (Van der Lee, 2021):

- Poliuria
- Polidipsia
- Polifagia
- Aumento de peso
- Supresión inmunitaria
- Atrofia muscular y cutánea

- Susceptibilidad frente a infecciones bacterianas y fúngicas
- Demodicosis
- Hiperadrenocorticismo iatrogénico

Es por esto por lo que hoy en día se utilizan principalmente en brotes agudos, ya que tienen acción rápida. Pero a largo plazo, están contraindicados por sus diversos efectos secundarios. Los cuales, son generalmente proporcionales a la potencia del medicamento, la dosis y la duración de su administración (Olivry, DeBoer, Favrot et al., 2015).

### **Inhibidores de calcineurina**

La calcineurina es responsable de la activación de la transcripción de la interleucina-2 (IL-2), la cual estimula el crecimiento y diferenciación de los linfocitos T. Se conocen como inhibidores de calcineurina a las diferentes moléculas capaces de detener la acción de la calcineurina.

La molécula más importante es la ciclosporina, la cual ha sido exhaustivamente evaluada para el tratamiento de la DAC y se ha encontrado una gran efectividad y eficacia comparada con la prednisolona y la metilprednisolona, por lo que constituye una práctica alternativa a los glucocorticoides. Y pese a que es más seguro que la administración de estos, a largo plazo también acaba desarrollando efectos adversos en el paciente atópico. Sin embargo, estos son más ligeros y caracterizados por el desarrollo de anorexia, vómitos y diarreas intermitentes, hiperplasia gingival, papilomatosis, infecciones urinarias y cutáneas, hirsutismo, temblores involuntarios y algunos menos frecuentes, pero más graves como nefropatías, supresión de médula ósea y dermatosis linfoplasmacitoide (Miller, Griffin y Campbell, 2014).

## **5.3 INHIBIDORES DE LAS JANUS KINASAS**

La familia de Janus Kinasas (JAK) es una de las diez familias de proteínas quinasas cuya activación depende de diferentes receptores de citoquinas. En los mamíferos, existen cuatro familias de JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) que regulan la expresión de múltiples genes inflamatorios. Las moléculas que inhiben selectivamente las citoquinas dependientes de las JAK1- (y en grado mínimo de las JAK2-), pueden reducir los efectos de las citoquinas proinflamatorias y proalérgicas y, por tanto, se considera que tiene un espectro de acción semi-amplio en la DAC (Van der Lee, 2021).

Dada la importancia de las Janus Kinasas en la patogénesis de diversas enfermedades, sus inhibidores han surgido como un enfoque terapéutico prometedor. Estos medicamentos bloquean selectivamente

la actividad de JAK, permitiendo modular las respuestas inmunológicas y reducir la inflamación en enfermedades como la DAC.

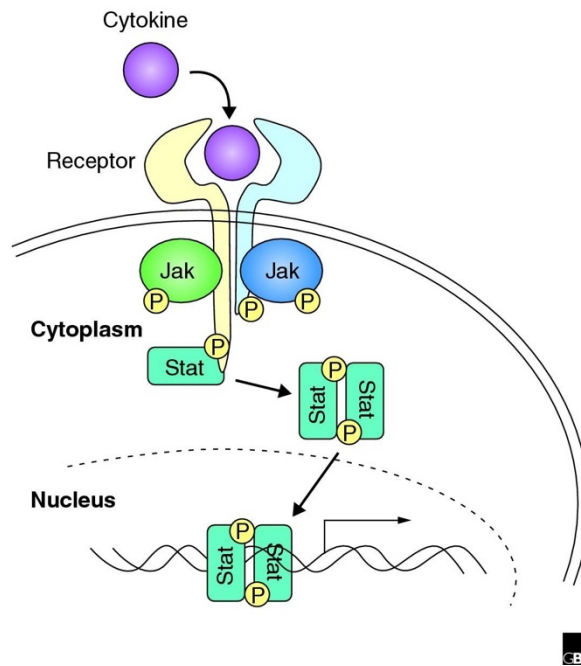
### **5.3.1 Sistema JAK**

Los mamíferos tienen cuatro miembros de esta familia de proteínas: JAK1, JAK2, JAK3 y la tirosina quinasa 2 (TYK2). Cada proteína tiene un dominio quinasa y un dominio pseudo-quinasa catalíticamente inactivo, y todas se unen a los receptores de citoquinas a través de dominios FERM (Band-4.1, ezrina, radixina, moesina) amino-terminales (Abbas y Abul, 2018).

La activación de JAK ocurre cuando los ligandos, como citoquinas u hormonas, se unen a sus receptores de membrana, lo que induce la dimerización y activación de estas proteínas. Lo cual, acaba desencadenando la activación de moléculas señalizadoras, incluyendo la vía de los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Esta familia está formada por siete proteínas: STAT 1, 2, 3, 4, 5, 5A/B y 6; y su activación influye en la expresión génica y, en última instancia, en las respuestas celulares (Yamaoka et al., 2004).

Es decir, la señalización JAK-STAT se inicia cuando una citocina se une a su receptor en la superficie de la célula diana (Figura 3). Entonces, la porción citoplásmica del receptor sufre cambios conformacionales, que activan la fosforilación de la JAK asociada al receptor. La fosforilación de STAT le sigue, y el STAT fosforilado pasa a localizarse en el núcleo celular y activa la transcripción o la supresión de genes diana, los cuales pueden estar implicados en la proliferación celular, desarrollo inmunológico o la inflamación, entre otros (Palanivel, 2014).





**Figura 3:** Diagrama de la señalización JAK-STAT (Fuente: Yamaoka et al., 2014.) Las citoquinas se unen a receptores, que están constitutivamente unidos a JAKs. Esto provoca un cambio conformacional en el receptor que permite fosforilación de los dos JAKs unidos. Éstos, a su vez, fosforilan los receptores de citoquinas de vuelta. A continuación, las proteínas STAT se unen a las cadenas fosforiladas del receptor, permitiendo que los JAKs fosforilen las STATs. Las STATs fosforiladas forman dímeros y se translocan y acumulan en el núcleo, donde regulan la expresión génica.

De esta manera, las nuevas líneas de investigación se centran la atención en esta vía JAK/STAT. Se ha descubierto su importancia en la hematopoyesis y el desarrollo inmunológico, así como su papel en condiciones dermatológicas comunes, y las perspectivas para el uso terapéutico de los inhibidores de JAK (Palanivel, 2014).

Estas citocinas pueden mostrar su actividad específica en la transducción de señales de citocinas, o bien, pueden trabajar en conjunto. Los receptores de citocinas tipo II, incluyendo las interleucinas IL-10, IL-19, IL-20 e IL-22, activan específicamente a JAK1, pero también señalizan a través JAK2 y TyK2. Por otra parte, JAK2 es crucial en la transducción de señales a receptores de citocinas, tales como eritropoyetina, trombopoyetina y citocinas para el desarrollo de las células hematopoyéticas, especialmente granulocitos y monocitos. La expresión de JAK3 está limitada a las células hematopoyéticas, tales como linfocitos. Mientras que TyK2 se asocia comúnmente con JAK1 y JAK2 (Palanivel, 2014).

En resumen, cada una de las proteínas JAK tiene funciones específicas y contribuye a diferentes procesos biológicos (Schindler, 2007; Kwon, 2022):

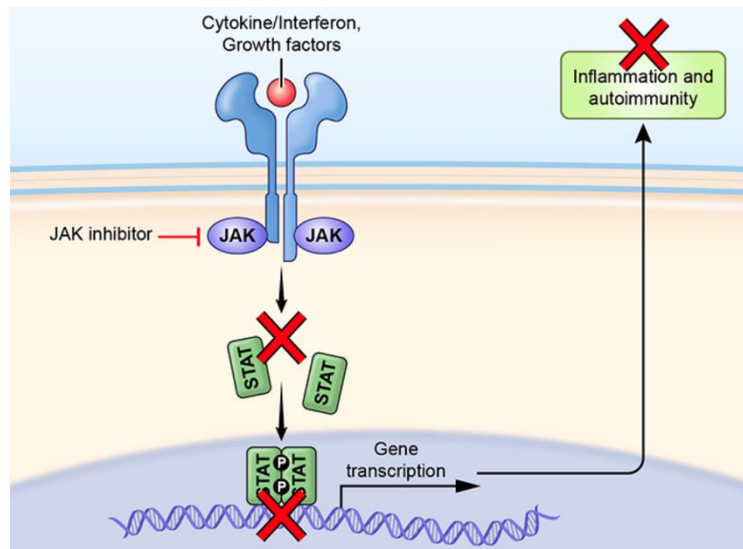
- **JAK1 (Janus Kinasa 1):** está involucrada en la transducción de señales de diversas citoquinas, incluyendo interleucinas y citoquinas de tipo I (interferones). Juega un papel esencial en la señalización y en la traducción de citocinas proinflamatorias, proalérgicas y pruritogénicas como las IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 y la IL-31.
- **JAK2 (Janus Kinasa 2):** JAK2 desempeña un papel central en la señalización de citoquinas hematopoyéticas, como la eritropoyetina (EPO) y la trombopoyetina (TPO), que regulan la producción de glóbulos rojos y plaquetas, respectivamente. JAK2 también está involucrada en la señalización de citoquinas de tipo II, incluyendo algunas interleucinas y la hormona del crecimiento.
- **JAK3 (Janus Kinasa 3):** JAK3 es una quinasa asociada principalmente con la señalización de citoquinas que afectan al sistema inmunológico, como la IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21.
- **TYK2 (Tirosina Kinasa 2):** TYK2 está involucrada en la señalización de citoquinas tipo I y tipo III, como los interferones tipo I (IFN-alfa, IFN-beta) y las interleucinas IL-10 e IL-22. TYK2 también se asocia con la señalización de citoquinas tipo II, al igual que JAK2.

### 5.3.2 ¿Qué son y cómo actúan los inhibidores de JAK?

En la última década, los notables avances logrados en la comprensión del impacto de la vía de señalización JAK/STAT en la patogénesis de la dermatitis atópica fomentaron el uso de inhibidores de JAK como alternativa terapéutica para esta enfermedad (Nogueira y Torres, 2021).

Los inhibidores de Janus Kinasas (Figura 4), también conocidos como inhibidores JAK o jakinibs, son un tipo de medicamento que funciona mediante la inhibición de la actividad de una o más de las enzimas de la familia JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), interfiriendo así con la vía de señalización JAK-STAT (Kontzias et al., 2012).

Como se ha citado con anterioridad, la JAK1 parece desempeñar un papel crucial en la dermatitis pruriginosa, la rinitis alérgica, el asma y enfermedades inflamatorias. Las pequeñas moléculas con capacidad de inhibir JAK1 han demostrado su eficacia en el tratamiento de estas enfermedades. Además, otras moléculas con actividad inhibidora tanto de JAK1 como JAK2 también han aportado beneficios terapéuticos en el tratamiento del prurito (Shawky et al., 2022).



**Figura 4:** Mecanismo de acción de los inhibidores de JAK (Fuente: Alexander et al., 2022). El inhibidor actúa sobre las proteínas JAK impidiendo su fosforilación y por consiguiente la activación de las STATs. Sin ser fosforiladas, las STATs no son capaces de trasladarse y acumularse en el núcleo para regular la expresión génica. Como consecuencia se detiene la producción de moléculas proinflamatorias.

### 5.3.3 Tipos de inhibidores de JAK

Los inhibidores JAK pueden dividirse en dos generaciones. La primera generación incluye moléculas como el baricitinib o el tofacitinib que actúan como inhibidores no selectivos de las JAK. Por otro lado, los fármacos de segunda generación, como el oclacitinib, filgotinib o el upadacitinib, tienen una actividad inhibitoria selectiva frente a las JAK inhibiendo la señalización de una gama más reducida de citocinas. Esta diferencia en la selectividad de las dos generaciones se asocia con algunas diferencias en su seguridad y eficacia (Angelini et al., 2020).

Los inhibidores JAK selectivos (Cuadro 4) parecen tener una eficacia más rápida y dependiente de la dosis y parecen más atractivos cuando se utilizan como monoterapia. Además, deberían tener un mejor perfil de seguridad; sin embargo, la compleja interacción entre las citocinas y la ubicuidad de las moléculas JAK-STAT en células que no pertenecen al sistema inmunitario, aunque son útiles en el tratamiento de una gama más amplia de enfermedades, pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios no deseados (Angelini et al., 2020).

Además, los inhibidores JAK también pueden clasificarse en función de su modo de unión y del tipo de interacciones con los aminoácidos de las JAK en inhibidores reversibles (competitivos) e irreversibles (covalentes) (Shawky, 2022).

Jakinib	Selectivity	Species	Approved indications
Oclacitinib	JAK1	Dog	Pruritus, atopic dermatitis
Ruxolitinib	JAK1, JAK2, JAK2V617F	Human	Myelofibrosis, polycythemia vera
Tofacitinib	JAK1, JAK2, JAK3	Human	Rheumatoid arthritis, PsA, UC, polyarticular course JIA
Baricitinib	JAK1, JAK2	Human	Rheumatoid arthritis, COVID-19 (emergency use authorization)
Upadacitinib	JAK 1	Human	Rheumatoid arthritis, PsA, atopic dermatitis, UC
Fedratinib	JAK2, JAK2V617F	Human	Myelofibrosis
Abrocitinib	JAK 1	Human	Atopic dermatitis
Delgocitinib	Pan JAK	Human	Atopic dermatitis
Figlotinib	JAK 1	Human	Rheumatoid arthritis
Pacritinib	JAK2, JAK2V617F	Human	Myelofibrosis
Peficitinib	Pan JAK	Human	Rheumatoid arthritis

JIA = Juvenile idiopathic arthritis. PsA = Psoriatic arthritis. UC = Ulcerative colitis.

JAK2V617F is an acquired, somatic mutation present in the majority of patients with myeloproliferative cancer.

**Cuadro 4.** Principales inhibidores de Janus Kinasas aprobados (Fuente: Marsella et al., 2023).

### Oclacitinib

Actualmente, el único inhibidor de JAK usado en medicina veterinaria es el Oclacitinib. Esta molécula se aprobó en 2013 por la FDA para tratar a los perros (de más de 12 meses de edad) con dermatitis atópica y prurito asociado a enfermedades alérgicas (Gonzales et al., 2014).

Gonzales et al. evaluaron la actividad inhibitoria del Oclacitinib contra las cuatro JAK utilizando enzimas aisladas. Los resultados revelaron actividad inhibitoria frente a las cuatro quinasas con valores. Aunque la mayor actividad inhibitoria se observó frente a JAK1, y en menor medida frente a JAK2 y JAK3. En consecuencia, se inhibieron la IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31, que desempeñan un papel esencial en la inflamación, la alergia y el prurito.

Otros estudios se han centrado en estudiar la asociación entre el uso de Oclacitinib y la terapia antibacteriana. Puesto que el control de las poblaciones bacterianas de la piel constituye una de las principales medidas en la prevención y el tratamiento de la DAC. Los resultados sugirieron una

reducción del uso de antibacterianos cuando se combina con Oclacitinib, en comparación con otros agentes antipruriginosos, lo cual resulta beneficioso (Rynhound, 2021). Sin embargo, Banovic et al., 2019, informaron de un indeseado efecto inmunosupresor del Oclacitinib en perros cuando se utiliza a una dosis superior a la empleada en el tratamiento del prurito alérgico.

Actualmente, en la Unión Europea el oclacitinib se comercializa bajo el nombre comercial *Apoquel*. Este medicamento consiste en comprimidos de maleato de oclacitinib recubiertos de película. Está indicado para el tratamiento del prurito asociado con dermatitis alérgica en perros y el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica en perros (EMA, 2013).

Sin embargo, está contraindicado en casos de (EMA, 2013):

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.
- Perros de menos de 12 meses de edad o de menos de 3 kg de peso.
- Perros con evidencia de inmunosupresión, como hiperadrenocorticismos, o con evidente neoplasia maligna progresiva ya que la sustancia activa no ha sido evaluada en estos casos.

La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,6 mg oclacitinib/kg peso, administrado por vía oral, dos veces al día durante 14 días.

Como terapia de mantenimiento, se debe administrar la misma dosis (0,4 a 0,6 mg oclacitinib/kg peso) solamente una vez al día. La terapia de mantenimiento a largo plazo debe basarse en una evaluación de beneficio-riesgo individual. Además, estos comprimidos pueden administrarse con o sin alimento (EMA, 2013).

### **5.3.4 ¿Por qué están considerados como una terapia dirigida?**

Poniendo como ejemplo el Oclacitinib, en contraposición con el resto de las moléculas utilizadas en el tratamiento de la DAC y otras enfermedades alérgicas, se ve como este parece tener especificidad hacia ciertas citocinas implicadas en la alergia, el prurito y la inflamación, como IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31.

Al inhibir la vía de señalización JAK-STAT, más concretamente la proteína JAK1 mayoritariamente, se consigue detener la transcripción de genes implicados en la formación de citoquinas proinflamatorias y pruritogénicas, minimizando, por lo tanto, sus efectos sobre otros sistemas (Palanivel, 2014).

Los efectos inmunomoduladores de Oclacitinib que permiten inhibir funciones seleccionadas del sistema inmunitario sin una supresión generalizada se deben probablemente tanto a la selectividad de la molécula para las citocinas dependientes de JAK1 como a la pauta posológica elegida. En

concreto, la dosificación una vez al día permite la inhibición temporal de las citocinas dependientes de JAK1 y de determinadas funciones de las células T sólo durante una parte del día (Marsella et al., 2023).

### **5.3.5 Seguridad de estas moléculas y efectos secundarios**

Un estudio llevado a cabo por Cosgrove et al. en 2013 indica que el Oclacitinib fue efectivo para controlar el prurito y mejorar las lesiones cutáneas en los perros con dermatitis alérgica. Sin embargo, también se observaron algunos efectos adversos en los perros con este tratamiento. Estos incluían vómitos, diarrea y disminución del apetito en algunos perros durante el período de tratamiento (Cuadro 5). Además, se observaron otros efectos adversos menos comunes, como incremento en la frecuencia de micción y aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre en algunos perros. Estos efectos adversos fueron generalmente leves a moderados en su intensidad y no se observó ninguno grave que condujera a la interrupción del tratamiento.

Debido a que Oclacitinib afecta tanto a la respuesta inmune innata como a la adaptativa, entre estos efectos adversos menos comunes podría observarse un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. En este sentido, han sido descritas infecciones neumónicas, forunculosis, papilomas y demodicosis (Cosgrove, 2013). Estos efectos adversos se describen principalmente en perros jóvenes, por debajo de los 12 meses de edad, y en los perros que recibieron dosis más altas.

La dosis autorizada de Oclacitinib en pacientes caninos es de 0,4 a 0,6 mg/kg dos veces al día durante dos semanas y luego una vez al día. En algunos pacientes, la administración una vez al día puede no ser suficiente para controlar los signos clínicos; por lo tanto, los propietarios mantienen a sus animales en administración dos veces al día durante largos períodos de tiempo. Un estudio publicado recientemente (Denti et al., 2022) abordó la seguridad de este medicamento en un régimen de administración prolongada dos veces al día. El estudio se realiza sobre 53 perros con DAC que habían recibido la administración de Oclacitinib dos veces al día (dosis de 0,5 mg/kg, la duración media del tratamiento fue de 113 días). Oclacitinib fue generalmente bien tolerado y eficaz en la mayoría de los perros tratados (de excelente a buena respuesta en el 72 % de los perros). Los efectos adversos que se registraron con más frecuencia fueron pioderma, signos gastrointestinales y otitis externa. En este estudio también se realizó un análisis de sangre a 35/53 perros. Con el tratamiento se observaron disminuciones estadísticamente significativas en los recuentos medios de leucocitos, aunque los recuentos estaban dentro del rango de referencia para la mayoría de los individuos. Tres perros

desarrollaron un aumento de colesterol y demodicosis. Los autores de ese estudio concluyeron que la administración a largo plazo dos veces al día, pese a no ser la dosis autorizada pasada las dos semanas, es bien tolerada y efectiva en la mayoría de los perros, pero es aconsejable una evaluación clínica regular y un análisis de sangre. En otro estudio multicentrico (Verde et al, 2021) en perros que estaban tomando oclacitinib diariamente durante más de un año seguido, en el que se analizaron hematología, perfiles bioquímicos, urianálisis y niveles de anticuerpos antileishmania en una zona endémica, no se encontraron anomalías significativas.

Este otro estudio de seguridad realizado por la EMA en 2013 muestra la frecuencia de aparición de diferentes efectos adversos observados en perros para una evaluación de DAC hasta el 16º día y una evaluación de prurito hasta el 7º día comparando la administración de Apoquel frente a un placebo:

	Reacciones adversas observadas en el estudio de dermatitis atópica hasta el día 16		Reacciones adversas observadas en el estudio de prurito hasta el día 7	
	Apoquel (n=152)	Placebo (n=147)	Apoquel (n=216)	Placebo (n=220)
Diarrea	4,6%	3,4%	2,3%	0,9%
Vómitos	3,9%	4,1%	2,3%	1,8%
Anorexia	2,6%	0%	1,4%	0%
Nuevos bultos cutáneos o subcutáneos	2,6%	2,7%	1,0%	0%
Letargia	2,0%	1,4%	1,8%	1,4%
Polidipsia	0,7%	1,4%	1,4%	0%

**Cuadro 5.** Estudio de seguridad de Oclacitinib. Signos clínicos observados (Fuente: por EMA 2013).

En general, los datos del Cuadro 5 sugieren que las frecuencias con las que se presentan las diferentes reacciones adversas tanto en el grupo de Oclacitinib como en el grupo de placebo son similares en la mayoría de los casos. Además, se manejan porcentajes relativamente bajos, por lo que se puede concluir que el Oclacitinib es un tratamiento bastante seguro. Y aunque sus efectos secundarios parecen no ser demasiado graves ni frecuentes, como con cualquier medicamento, existe la posibilidad de que se presenten.

## 6. Conclusiones/Conclusions

---

Las conclusiones más importantes a las que hemos llegado tras la realización de este trabajo se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. La DAC es un proceso inflamatorio crónico frecuente, que presenta recaídas agudas y que requiere de un tratamiento de por vida.
2. Los corticosteroides han sido una opción de tratamiento sintomático antiinflamatorio comúnmente utilizada hasta hace años para controlar los signos clínicos de la DAC, pero pueden tener efectos secundarios a medio y a largo plazo y no son adecuados para todos los perros.
3. Los inhibidores de Janus Kinasas tienen un espectro de acción semi-amplio en la DAC y pueden reducir los efectos de las citoquinas proinflamatorias y proalérgicas controlando la sintomatología de la enfermedad.
4. Los inhibidores de Janus Kinasas han surgido como un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades, dejando atrás otros tratamientos convencionales con más efectos adversos.
5. Los inhibidores de Janus Kinasas también pueden presentar efectos secundarios, como anorexia, vómitos, diarrea, hiperplasia gingival, papilomatosis, infecciones urinarias y cutáneas, hirsutismo, temblores involuntarios, nefropatías, supresión de médula ósea y dermatosis linfoplasmacitoide. Sin embargo, son mucho menos frecuentes.

We can summarize the most important conclusions we have reached through the accomplishment of this work in the following points:

1. CAD is a common chronic inflammatory process, which relapses acutely and requires lifelong treatment.
2. Corticosteroids have been a commonly used symptomatic anti-inflammatory treatment option until recent years to control the clinical signs of CAD but may have long-term side effects and are not suitable for all dogs.
3. Janus kinase inhibitors have a semi-broad spectrum of action in CDD and can reduce the effects of proinflammatory and pro-allergic cytokines and control disease symptomatology.



4. Janus kinase inhibitors have emerged as a promising therapeutic approach for the treatment of various diseases, leaving behind other conventional treatments with more adverse effects.
5. Janus kinase inhibitors may also have side effects such as anorexia, vomiting, diarrhoea, gingival hyperplasia, papillomatosis, urinary and skin infections, hirsutism, involuntary tremors, nephropathies, bone marrow suppression and lymphoplasmacytoid dermatosis. However, they are much less frequent.

## 7. Valoración personal

---

La realización de este TFG me ha servido para aumentar mis conocimientos sobre medicina veterinaria en animales de compañía. Sobre todo, profundizar en la clínica dermatológica del día a día, puesto que la DAC es una enfermedad muy frecuente entre nuestros pacientes.

Además, también he puesto en práctica una serie de competencias transversales, como son la búsqueda de fuentes bibliográficas, síntesis de la información, y redacción formal de textos científicos.

Me gustaría agradecer a mi tutora, la doctora Maite Verde, por haberme apoyado y guiado durante la elaboración de este trabajo.

## 8. Bibliografía

---

Abbas, A., Lichtman, A. y Pillai, S. (2022) *Inmunología Celular Y Molecular*. 10a ed. Elsevier.

Alexander, M. *et al.* (2021) "Jakinibs of all trades: Inhibiting cytokine signaling in immune-mediated pathologies", *Pharmaceuticals*, 15(1), pp. 48. DOI: 10.3390/ph15010048.

Angelini, J.; Talotta, R.; Roncato, R.; Fornasier, G.; Barbiero, G.; Dal Cin, L.; Brancati, S.; Scaglione, F. (2020). "JAK-Inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A focus on the present and an outlook on the future". *Biomolecules*, 10(7) p.1002. DOI:10.3390/biom10071002

Bağci, I. S. y Ruzicka, T. (2018) "IL-31: A new key player in dermatology and beyond", *The 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.J. (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.

Bloom, P. (2013). "Nonsteroidal, Nonimmunosuppressive Therapies for Pruritus". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 43(1):173-87. DOI: 10.1016/j.cvsm.2012.09.001

Cevikbas F, Kempkes C, Buhl T et al. (2014). "Role of Interleukin-31 and Oncostatin M in Itch and Neuroimmune Communication" En: Carstens E. y Akiyama T. (Coord.). *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Ratón (FL): Taylor & Francis Group, pp. 237-257

Cosgrove S, Wren J y Cleaver D. (2013). "Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis". *Veterinary Dermatology*, 24(5) pp.479-e114. DOI: 10.1111/vde.12047

De Mora F, García G, Ferrer L, Arboix M. (1993). "Canine cutaneous mast cells dispersion and histamine secretory characterization". *Vet Immunol immunopathol*, 39 (4) pp. 421-9. DOI: 10.1016/0165-2427(93)90072-c.

Denti D, Caldin M, Ventura L, De Lucia M. (2022). "Prolonged twice-daily administration of oclacitinib for the control of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 53 client-owned atopic dogs" *Vet Dermatol*. 33(2), pp. 149-e42. doi: 10.1111/vde.13053.

Díaz S. MSD Veterinary Manual. Atopic Dermatitis in Animals. (2020). Disponible en: <https://www.msdsvetmanual.com/integumentary-system/atopic-dermatitis/atopic-dermatitis-in-animals> (Consultado: 2 de julio, 2023)

EMA. (2013). Ficha técnica Apoquel. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141027130075/anx\\_130075\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141027130075/anx_130075_es.pdf)

EMA. (2013). Información general sobre Apoquel y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/apoquel-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/apoquel-epar-summary-public_es.pdf)

Favrot C, Noli C., Foster A. y Rosenkrantz W. (2013). "Clinical Signs of Canine Atopic Dermatitis". En: (Coord.). *Veterinary Allergy*. West Sussex: Wiley Blackwell, pp. 65-69. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/9781118738818.fmatter> [Consultado 10-07-2023].

Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W. and 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.

Gonzales A, J. et al. (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.

Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, Teel JF, Bammert GF, Dunham SA, Fuller TE, McCall RB. (2013). "Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis". *Advances in Veterinary Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 51–56.

González Arribas JL. (2006). *Dermatitis atópica. Diagnóstico diferencial a través de casos clínicos*. España: Tetracon Trading, pp. 10-40.

Halliwell REW y DeBoer DJ. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis". *Vet Immunology and Immunopathology*. 81(3–4), pp. 159–167. DOI: 10.1016/s0165-2427(01)00309-9.

Hill PB y Olivry T. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V): biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions". *Veterinary immunology and immunopathology*, 81(3-4), pp. 187-198. DOI: 10.1016/s0165-2427(01)00310-5.

Hill PB, Lau P, Rybnicek J. (2007). "Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs". *Veterinary dermatology*, 18(5), pp. 301-308. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2007.00616.x.

Hillier A, Griffin CE. (2001) "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence". *Veterinary immunology and immunopathology*, 81(3-4), pp. 147-151. DOI: 10.1016/s0165-2427(01)00296-3.

Kontzias, A. et al. (2012) "Jak inhibitors: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease", *Current opinion in pharmacology*, 12(4), pp. 464-470. DOI: 10.1016/j.coph.2012.06.008.

Kwon S. (2022). "Molecular dissection of Janus kinases as drug targets for inflammatory diseases". *Frontiers in immunology*, 13, p. 1075192. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1075192.

Lorente C. (2013). "Características del prurito" *Atlas de información al propietario - Dermatología*. Zaragoza: Servet, p.18

Machicote Goth, G (2021). *Prurito en perros y gatos. Diagnóstico diferencial y manejo terapéutico*. Zaragoza: Servet, pp. 19-41

Marsella R, Sousa C, Gonzales A et al. (2012). "Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(2), pp. 194-207. DOI: 10.2460/javma.241.2.194.

Marsella, R. et al. (2023) "Oclacitinib 10 years later: lessons learned and directions for the future", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(S1), pp. S36-S47. DOI: 10.2460/javma.22.12.0570.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. (2013). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th. St Louis: Elsevier Mosby, pp. 574-609.

Mueller RS. (2000). *Manual de consulta rápida. Dermatología práctica en pequeños animales*. Barcelona: Multimedica, pp. 58-63.

Nogueira, M. y Torres, T. (2021) “Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: Focus on abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib”, *Dermatology practical & conceptual*, 11(4), p. e2021145. DOI: 10.5826/dpc.1104a145.

Nunomura, S. et al. (2019) “Establishment of a mouse model of atopic dermatitis by deleting *Ikk2* in dermal fibroblasts”, *The journal of investigative dermatology*, 139(6), pp. 1274–1283. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.047.

Nuttall T, Harvey RG, McKeever PK. (2009). *Enfermedades cutáneas del perro y del gato*. Zaragoza: Servet, pp. 48-75

Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, et al. (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.

Nuttall y Gow. (2020). “Cómo tratar inicialmente la dermatitis atópica en perros”. Disponible en: <https://vetfocus.royalcanin.com/es/cientifico/como-tratar-inicialmente-la-dermatitis-atopica-en-perros> [Consultado: el 11 de julio de 2023].

Nuttall, T. J. *et al.* (2002) “Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis: Canine atopic dermatitis”, *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 32(5), pp. 789–795. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01356.x.

Nuttall, T., *et al.* (2009). “Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial”. *Veterinary dermatology*, 20(3), pp. 191–198. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00756.x.

Olivry T, DeBoer D, Favrot C et al. (2015). “Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)”. *BMC veterinary research*, 11(1), p. 210. DOI: 10.1186/s12917-015-0514-6.

Olivry T, Foster A y Mueller R. (2010). “Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials”. *Veterinary dermatology*, 21(1), pp. 4–22. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00784.x.

Olivry T. y Sousa CA. (2001). "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy". *Veterinary immunology and immunopathology*, 81(3–4), pp. 311–316. DOI: 10.1016/s0165-2427(01)00347-6.

Palanivel, J. A. et al. (2014) "An insight into JAK-STAT signalling in dermatology", *Clinical and experimental dermatology*, 39(4), pp. 513–518. DOI: 10.1111/ced.12273.

Pucheu-Haston, C. M. (2016). "Atopic dermatitis in the domestic dog". *Clinics in Dermatology*, 34(2), pp.299-303. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.10.010.

Punt, J. et al. (2018) "Alergia, hipersensibilidad e inflamación crónica". *Kuby Immunology*. 8ª Edición. Editorial Mc Graw Hill, pp. 371-401.

Ríos A, Verde MT, Yotti C. (2021). "Capítulo 34. Dermatitis atópica". *Dermatología Clínica en el Perro y en el Gato*. Multimédica Ediciones Veterinarias.

Rostaher A. (2021) "Retos en el diagnóstico de la dermatitis". Royal Canin. Disponible en: <https://vetfocus.royalcanin.com/es/cientifico/retos-en-el-diagnostico-de-la-dermatitis-atopica-canina> [Consultado: 28 de junio, 2023].

Rynhoud, H.; Gibson, J.S.; Meler, E.; Soares Magalhães, R.J. (2021). "The association between the use of oclacitinib and antibacterial therapy in dogs with allergic dermatitis: A retrospective case-control study". *Frontiers in veterinary science*, 8, p. 631443. DOI: 10.3389/fvets.2021.631443.

Santoro, D. et al. (2015) "Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction", *Veterinary dermatology*, 26(2), pp. 84-e25. DOI: 10.1111/vde.12197.

Saridomichelakis, M. N. y Olivry, T. (2016) "An update on the treatment of canine atopic dermatitis". *Veterinary journal*, 207, pp. 29–37. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.09.016.

Schindler, C., Levy, D. E. y Decker, T. (2007) "JAK-STAT signaling: From interferons to cytokines", *The journal of biological chemistry*, 282(28), pp. 20059–20063. DOI: 10.1074/jbc.R700016200.

Seif, F. et al. (2017) "The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells", *Cell communication and signaling: CCS*, 15(1). DOI: 10.1186/s12964-017-0177-y.

Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. (2022). "A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors". *Pharmaceutics*, 14(5), p. 1001. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051001.

Sousa CA, Marsella R. (2001) "The ACV task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors". *Veterinary immunology and immunopathology*, 81(3–4), pp. 153–157. DOI: 10.1016/s0165-2427(01)00297-5.

Tizard IR. (2019). *Inmunología veterinaria*. Ed. Elsevier, pp. 346-359

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.

Van der Lee. (2021) "Tratamiento de la dermatitis atópica canina" Disponible en: <https://vetfocus.royalcanin.com/es/cientifico/tratamiento-de-la-dermatitis-atopica-canina> [Consultado el 19 de julio de 2023]

Verde MT. (2017). "Cuando el problema cutáneo es el prurito". *Diagnóstico dermatológico en perros a partir de patrones clínicos*. Ed Servet, pp. 124-142

X. Zhang, G. Zhang, H. Zhang, M. Karin, H. Bai, D. Cai. (2008). "Hypothalamic IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity". *Cell*, 135(1), pp. 61–73. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.043.

Yamaoka, K. et al. (2004) "The Janus kinases (jaks)", *Genome biology*, 5(12). DOI: 10.1186/gb-2004-5-12-253.

Yepes A. G. (2016). "Dermatitis atópica canina: Avances en el conocimiento de su fisiopatología y nuevas perspectivas terapéuticas" *Revista Veterinaria Argentina*. 33 (337). Disponible en: <https://www.veterinariargentina.com/revista/2016/05/dermatitis-atopica-canina-avances-en-el-conocimiento-de-su-fisiopatologia-y-nuevas-perspectivas-terapeuticas/>. [Consultado el 15 de julio de 2023]