



# Trabajo Fin de Grado en

## Veterinaria

Dermatitis atópica canina: Respuesta al tratamiento con oclacitinib y/o lokivetmab en función del fenotipo clínico y la raza.

Canine atopic dermatitis: response to treatment with Oclacitinib and/or Lokivetmab depending on clinical phenotype and breed.

Autor/es

Maya Guyon

Director/es

María Teresa Verde Arribas

Facultad de Veterinaria

2024

## INDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>1. RESUMEN:</b> .....  | 4  |
| <b>2. INTRODUCCION:</b> .....   | 5  |
| <b>3. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS:</b> .....  | 6  |
| <b>4. METODOLOGIA GENERAL:</b> .....  | 6  |
| <b>5. REVISION BIBLIOGRAFICA:</b> .....   | 7  |
| 5.1    MECANISMO DE ACCION DE LOKIVETMAB Y OCLACITINIB. .....                               | 7  |
| 5.1.1    Generalidades sobre la dermatitis atópica canina.....                              | 7  |
| 5.1.2    Prurito: principal objetivo del tratamiento en la DAC.....                         | 9  |
| 5.1.3    Mecanismo de acción del lokivetmab. .....  | 9  |
| 5.1.3.4    Papel de la IL-31 en el desarrollo del prurito.....                              | 9  |
| 5.1.3.5    Mecanismo de acción del lokivetmab.....  | 10 |
| 5.1.4    Mecanismo de acción del oclacitinib.....   | 12 |
| 5.1.4.1    Papel de las Quinasas Jano (JAK). .....  | 12 |
| 5.1.4.2 Mecanismo de acción del oclacitinib. .....  | 13 |
| 5.2    DERMATITIS ATOPICA HUMANA/ PUNTOS COMUNES Y DIFERENCIAS CON LA ESPECIE CANINA. ..... | 16 |
| 5.2.1    Epidemiologia.....   | 16 |
| 5.2.2    Síntomas y lesiones.....   | 19 |
| 5.2.3    Tratamientos.....  | 19 |
| 5.2.3.1    Tratamientos tópicos: con corticoides.....                                       | 20 |
| 5.2.3.2    Tratamientos tópicos con inhibidores de la calcineurina.....                     | 20 |
| 5.2.3.3    Tratamientos tópicos con JAK-inhibidores. .....                                  | 21 |
| 5.2.3.4    Tratamientos tópicos con inhibidores de la fosfodiesterasa 4. ....               | 22 |
| 5.2.3.5    Tratamiento tópico con agonistas del receptor de hidrocarburos de arilo. ...     | 22 |
| 5.2.3.6    Tratamiento tópico con antagonistas del receptor TRPV1. ....                     | 22 |
| 5.2.3.7    Tratamiento sistémico con JAK-inhibidores.....                                   | 22 |
| 5.2.3.8    Tratamientos sistémicos con inhibidores selectivos de IL-4 y IL-13. ....         | 23 |
| 5.2.3.9    Tratamiento con fototerapia. ....  | 24 |
| 5.2.3.10    Etnicidad y respuesta al tratamiento.....                                       | 24 |

|   |    |
|---|----|
| <b>6. ESTUDIO CLINICO .....</b>   | 25 |
| 6.1 MATERIAL Y METODOS.....   | 25 |
| 6.2 RESULTADOS Y DISCUSION.....   | 26 |
| 6.2.1 Eficacia del tratamiento con oclacitinib y lokivetmab en perros. ....   | 26 |
| 6.2.1.1 Influencia de la edad de aparición de los primeros síntomas en la eficacia del tratamiento. ....  | 28 |
| 6.2.1.2 Eficacia del tratamiento según el grado de picor inicial. ....  | 29 |
| 6.2.2 Eficacia del tratamiento con oclacitinib y lokivetmab en función de la raza.....  | 30 |
| 6.2.2.1 Patrón clínico en función de la raza:.....  | 30 |
| 6.2.3 Predisposición racial en la respuesta al tratamiento con oclacitinib y lokivetmab.....  | 32 |
| 6.2.3.1 Predisposición racial en la respuesta al tratamiento con oclacitinib y lokivetmab en función de la edad al inicio del tratamiento. .... | 32 |
| <b>7. CONCLUSIONES: .....</b>   | 35 |
| <b>9. VALORACION PERSONAL DEL TRABAJO: .....</b>  | 37 |
| <b>10. BIBLIOGRAFIA.....</b>  | 37 |

## **1. RESUMEN:**

La dermatitis atópica es una dermatosis cutánea crónica asociada a múltiples factores desencadenantes: la estrecha relación entre factores genéticos, ambientales e inmunes condiciona la integridad de la barrera cutánea de los pacientes. El tratamiento de la dermatitis atópica es complejo tanto en los seres humanos como en la especie canina. El presente trabajo se basará en la literatura científica actual para apoyar la hipótesis de la posible existencia de una predisposición racial en la respuesta al tratamiento con oclacitinib y lokivetmab y que sería un tema interesante para desarrollar en estudios con mayor número de pacientes y razas. En una primera parte se recordará la patogenia de la dermatitis atópica y se explicarán los mecanismos de acción de los dos fármacos estudiados. En la parte siguiente se estudiarán las principales diferencias con la dermatitis atópica humana, y los diferentes tratamientos existentes en medicina humana, con el fin de saber si existen tratamientos con diferente efectividad, según el tipo de piel afectado, (es decir según la etnia al que pertenece el paciente). Finalmente se hará un estudio con pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (Dermatología-HCV-UNIZAR) tratados con oclacitinib y/o lokivetmab, en cinco razas de perros diferentes (shih tzu, perro de aguas, bichón, bulldog francés, yorkshire terrier), para valorar el grado de mejoría clínica de cada una de estas moléculas en cada tipo racial.

*Palabras claves:* dermatitis atópica humana, dermatitis atópica canina, inhibidores JAK, anticuerpos monoclonales anti-IL-31.

## **ABSTRACT:**

Atopic dermatitis is a chronic skin syndrome: the close relationship between genetic, environmental and immune factors conditions the integrity of the skin barrier in patients. The treatment of atopic dermatitis is complex in both humans and dogs. The following development will be based on the current scientific literature to support the hypothesis of the possible existence of a racial predisposition in the response to treatment with oclacitinib and lokivetmab and would be an interesting topic to develop in studies of larger numbers of patients. In the first part, the pathogenesis of atopic dermatitis will be recalled and the mechanisms of action of the two drugs studied will be explained. In the following part, the main differences with human atopic dermatitis and the different existing treatments in human medicine will be studied, in order to know if there are different treatments according to the type of skin affected (i.e. according to the ethnicity to which the patient belongs). Finally, a statistical study will be carried out with patients from the Dermatology Service of the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza (Dermatology-HCV-UNIZAR) treated with oclacitinib and/or lokivetmab, in five different breeds of dogs (Shih Tzu, Water dog, Bichon,

French Bulldog, Yorkshire Terrier), to see if the variability in the results obtained with each treatment and the breed of dog can be correlated.

**Key words:** human atopic dermatitis, canine atopic dermatitis, JAK inhibitors, anti-IL-31 monoclonals antibodies.

## **2. INTRODUCCION:**

En mi experiencia de prácticas clínicas, he observado que un porcentaje muy elevado de los perros llegan a las consultas veterinarias por cuadros dermatológicos. De estos, la mayoría son casos alérgicos, a menudo dermatitis atópica canina (DAC). Los tratamientos frente a la DAC son limitados. Los glucocorticoides y la ciclosporina tienen más efectos secundarios e interacciones con otros fármacos, oclacitinib y lokivetmab, son dos fármacos muy recientes, con escasos aspectos negativos, y con buen efecto terapéutico. Sin embargo, algunos individuos no responden al tratamiento sin que tengamos un claro conocimiento del porqué.

Oclacitinib y lokivetmab, representan el futuro de la medicina veterinaria en cuadros dermatológicos alérgicos y sería de gran ayuda disponer de más información sobre la que apoyar las decisiones terapéuticas del uso de estas moléculas. Es decir, más información sobre factores cuya presencia en un paciente incrementen la probabilidad de éxito al administrar oclacitinib o lokivetmab.

En este sentido, estamos interesados en entender mejor porque algunos perros no responden a estos tratamientos nuevos y nos preguntamos si algunos factores como el fenotipo clínico y la raza tienen que ver con una mejor/peor respuesta a la aplicación de oclacitinib y de lokivetmab.

La dermatitis atópica canina es una enfermedad cutánea crónica cuya prevalencia es estimada al 10-15% de la población canina. Los perros desarrollan, entre seis meses y tres años, prurito y eritema produciendo alopecia, excoriaciones, infección cutánea... (Griffin et Al., 2001). Antiguamente se pensaba que era una reacción alérgica mediada por IgE. Ahora se sabe que es un síndrome multifactorial crónico donde son tan importantes los factores genéticos (individual, heredabilidad y asociados a razas) como los factores ambientales. Los tratamientos existentes presentan en la mayoría de los casos inconvenientes como efectos secundarios graves, interacción con otras drogas o contraindicaciones médicas. Desde 2013 dos nuevos tratamientos se han desarrollado: el oclacitinib y el lokivetmab. Ambos fármacos son muy específicos reduciendo significativamente los posibles efectos secundarios. No obstante, se puede observar una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los pacientes.

### **3. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS:**

La mayoría de los estudios actuales demuestran la seguridad de oclacitinib y lokivetmab sin tener en cuenta el aspecto multifactorial de esta patología. La genética de cada individuo influye mucho en el desarrollo de la enfermedad, por lo que pensamos que podría existir una predisposición racial en la respuesta al tratamiento con oclacitinib y lokivetmab. Por otra parte, a la vez que queremos valorar la posible diferencia terapéutica en cinco razas de perros, nos planteamos una serie de preguntas: ¿Cuáles son las razas que responden mejor al oclacitinib y al lokivetmab? ¿La edad de inicio de tratamiento influye sobre la respuesta obtenida? ¿Los diferentes patrones clínicos en función de la raza de perro con dermatitis atópica canina tienen la misma respuesta terapéutica? ¿La respuesta al tratamiento depende del grado de picor al inicio del tratamiento?

En este trabajo de fin de grado nos hemos planteado una revisión bibliográfica sobre las moléculas oclacitinib y lokivetmab, junto con un estudio retrospectivo de casos tratados con ambos fármacos.

Los objetivos los podemos centrar en:

- Estudiar la patogenia de la Dermatitis Atópica Canina (DAC) en comparación con la Dermatitis Atópica Humana (DAH).
- Analizar los mecanismos de acción de dos inhibidores de la IL-31 desarrollados para la especie canina (oclacitinib y lokivetmab).
- Estudiar los diferentes tratamientos relacionados con la inhibición de interleucinas y su eficacia en la especie humana.
- Realizar un estudio retrospectivo de casos de DAC, en cinco razas de perros, tratados con oclacitinib y lokivetmab con la finalidad de valorar si la respuesta al tratamiento depende del componente racial.

### **4. METODOLOGIA GENERAL:**

Para llevar a cabo el trabajo se ha buscado la literatura científica más reciente posible para dar una breve visión general del estado de los conocimientos tanto sobre la dermatitis atópica canina como la dermatitis atópica humana, haciendo el encapie sobre el oclacitinib y el lokivetmab.

Para la revisión bibliográfica se utilizarán los buscadores PubMed, Google Scholar, y la revista Veterinary Dermatology. Las principales palabras claves introducidos son: oclacitinib, lokivetmab, glucocorticoids, ciclosporine A, monoclonal antibodies, Pruritus, IL-31, JAK inhibitors, Canine Atopic Dermatitis, Human Atopic Dermatitis, pro inflammatory cytokines, atopic dermatitis treatments, ethnicity.

Para el estudio clínico de casos de perros con dermatitis atópica se quería, inicialmente, hacer un análisis con un mayor número de casos, incluyendo perros de por lo menos dos hospitales veterinarios. No obstante, por razones legales no se ha podido hacer el estudio de esta manera. Por lo que hemos elegido 22 pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (Dermatología-HCV-UNIZAR) tratados con oclacitinib y/o lokivetmab, de cinco razas de perros diferentes: bulldog francés, BDF; bichón, B; perro de aguas, Ag; shih-tzu, ST; y yorkshire terrier, YST.

## **5. REVISION BIBLIOGRAFICA:**

### **5.1 MECANISMO DE ACCION DE LOKIVETMAB Y OCLACITINIB.**

#### **5.1.1 Generalidades sobre la dermatitis atópica canina.**

La dermatitis atópica canina (DAC) es un síndrome inflamatorio crónico multifactorial en el cual la piel está afectada. Es la barrera física del cuerpo del paciente que presenta mayor exposición a alergenos. Existen factores genéticos y ambientales que condicionan la respuesta inmune y la integridad del funcionamiento de la barrera cutánea de los pacientes (Marsella, 2021). Los cambios observados en la estructura de la piel y la respuesta inmune aberrante de los pacientes con dermatitis atópica desencadenan una inflamación cutánea, favorecen infecciones de la piel y conductos auditivos por *Staphylococcus pseudointermedius* y *Malassezia* spp, y generalmente hipersensibilidad a alergenos ambientales y alimentarios (Nuttall et al., 2019).

La barrera cutánea, la respuesta inmune y el microbioma de la piel están interrelacionados y resulta difícil determinar cuál es el punto de inicio de la cascada inflamatoria de la DAC (Marsella, 2021). Hoy, se estima que la prevalencia de esta patología en las poblaciones caninas alcanza el 3-15% (Drechsler et al., 2024).

Se ha demostrado que los queratinocitos son elementos claves en la ruta de transmisión de la señal de las respuestas inmunes aberrantes: su proliferación y habilidad para establecer conexiones cambia entre perros sanos y afectados. El hecho de que exista un menor grado de cohesión entre los queratinocitos aumenta la permeabilidad de la barrera cutánea, lo que permite la entrada de proteínas y adherencias de microorganismos (Nuttall et al., 2019), lo que, a su vez, favorece la penetración de alergenos, estimulando reacciones por parte de los linfocitos Th2.

En todas las razas de perros afectados con DAC existe una modificación en el gen del receptor de la citoquina epitelial llamada “Linfopoyetina Estromal Tímica” (TSLP). Después de ser dañados los queratinocitos producen la citoquina TSLP, que también inicia una respuesta por parte de los

linfocitos Th2. Parece que el receptor para la TSLP mutado permite una unión más fuerte de la citoquina epitelial, lo que podría inducir una inflamación más importante (Wood et al., 2009).

Los linfocitos Th2 actúan sobre los macrófagos. Una vez activados, producen citocinas quimiotácticas (IFN, IL-4, IL-5 y IL-31) que atraen monocitos y linfocitos en la piel (Marsella, 2021). Con el tiempo la inflamación se hace crónica y actúan diferentes linfocitos (Th1, Th17 o Th22), (Nuttall et. Al., 2019). Los estudios más recientes confirman que los linfocitos Th2 y Th17 están implicados en la respuesta inmune aberrante y la gravedad de los síntomas cutáneos observados. Los Th2 y Th17 estimulan la producción de la IL-31 que está directamente implicada en la aparición de prurito. (Marsella, 2021). El prurito hace que los animales reaccionen rascándose, generando más inflamación, daño en la barrera cutánea, aparición de alopecias e infecciones secundarias.

La distribución de las lesiones y los signos clínicos varían entre las razas de perros y los individuos, pero el síntoma más común es el prurito.

El diagnóstico de la DAC se hace por eliminación de todas las otras posibles causas de prurito (alergia alimentaria, alergia a picaduras de pulgas, presencia de parásitos o enfermedad endocrina), (Nuttall et al., 2019).

A partir de estos conocimientos varios fármacos han sido seleccionados para el tratamiento de las DAC. Es importante recordar que no existe ningún tratamiento curativo. El objetivo principal es mejorar la calidad de vida del perro, mejorar la relación entre el animal y su tutor, y ser de fácil administración para el tutor, ya que es un tratamiento que el animal llevará toda su vida. Dicho de otra manera, el objetivo primero del tratamiento será reducir la severidad del prurito y de la inflamación.

La respuesta al tratamiento puede variar entre los individuos y entre las razas de perros. Existe un componente genético muy importante en el desarrollo de la DAC (Nuttall et al., 2019). Por ejemplo, se ha visto que en los perros Labrador Retrievers o Golden Retrievers, el riesgo de desarrollar una dermatitis atópica canina está determinado al 50% por el genotipo del individuo. El riesgo es aún mayor cuando los dos padres tienen DAC, lo que indica un componente heredable (Shaw et al., 2004).

Los estudios demuestran también diferentes mutaciones genéticas que favorecen el desarrollo de la enfermedad, en cada raza. El desarrollo de la enfermedad está condicionado por un componente genético individual, un componente genético común a todos los perros afectados y cambios metabólicos diferentes en cada raza. Por eso, el tratamiento debe adaptarse en cada individuo (Nuttall et. Al., 2019).

En cada individuo la influencia de un factor u otro tendrá una importancia diferente. El tratamiento entonces será compuesto ya que no existe un fármaco único que pueda ser efectivo sobre todos los componentes de la patogenia de la DAC. Es imprescindible que haya un seguimiento regular y riguroso de cada paciente para adaptar el tratamiento en cada momento.

Los tratamientos disponibles para tratar las dermatitis atópicas caninas son:

- Dieta enriquecida en ácidos grasos esenciales para favorecer una mejora renovación de la piel.
- Glucocorticoides. Su uso ya no se preconiza porque su administración a largo plazo induce efectos secundarios severos en los pacientes.
- La ciclosporina A. Esta molécula bloquea la activación de los Th2. Se usa con una dosis con frecuencia diaria al principio, y se busca la frecuencia mínima efectiva para el mantenimiento del tratamiento. Los resultados obtenidos con este tratamiento son positivos, aunque los principales efectos secundarios son los vómitos y diarrea. También está contraindicada en pacientes con hipertensión, problemas renales y predisposición a neoplasias. La ciclosporina interactúa con varios otros tratamientos lo que dificulta su uso.
- El oclacitinib es un inhibidor de las JAK que da buenos resultados para el control de la inflamación.
- El lokivetmab es un anticuerpo monoclonal canino dirigido hacia la IL-31. Este tratamiento es muy específico y da buenos resultados en la mayoría de los pacientes sin que se observe ningún efecto secundario.

#### **5.1.2 Prurito: principal objetivo del tratamiento en la DAC.**

En la dermatitis atópica el tratamiento no es curativo. Al ser una patología que dura toda la vida del animal, se intentan controlar los síntomas para que la calidad de vida del paciente sea buena. El prurito es el punto de inicio de un círculo vicioso: al tener prurito el perro se rasca generando traumatismo en la piel lo que estimula la inflamación y acelera la cascada de reacciones descritas en el párrafo anterior.

#### **5.1.3 Mecanismo de acción del lokivetmab.**

##### **5.1.3.4 Papel de la IL-31 en el desarrollo del prurito.**

Desde 2004, la interleucina 31 está identificada como responsable del prurito observado en los perros con dermatitis atópica, además de facilitar una respuesta inmune celular contra los posibles patógenos. Esta altamente involucrada en otras patologías como el pénfigo bulloso, urticaria espontánea crónica y dermatomiositis (Gibbs et al., 2019). La IL-31 está también asociada a

enfermedades crónicas intestinales o pulmonares, órganos formados por tejidos en contacto estrecho con el medio ambiente. Se piensa que esta interleucina coordina la interacción entre las células inmunes y las células epiteliales. (Krautmann et al., 2023).

En humanos, existe una correlación clara entre los niveles de IL-31 en suero y la gravedad de las lesiones observadas en casos de dermatitis atópica (Raap et al, 2012). No existe relación directa en perros atópicos (Tamamoto-Mochizuki et al. 2021). Aunque no existe ningún estudio que muestre esta correlación en perros, se sabe que 57% de los perros afectados con DAC tienen una concentración de IL-31 sérica elevada (Michels et al., 2016).

La interleucina pro-inflamatoria IL-31 es producida por linfocitos T-helpers 2 (Th2) activados después de la presentación de un alergeno por parte de células Langerhans. También puede ser producida por basófilos, eosinófilos y queratinocitos después de ser expuestos a un alergeno o al inicio de una reacción inflamatoria en el tejido (Fleck et. Al. 2021).

En un experimento, después de estimular la epidermis de perros con alergenos, se ha visto que la IL-31 y sus receptores tienen una concentración máxima en la piel a las 24h-48h y empieza a bajar a las 96h post estimulación (Tamamoto-Mochizuki et Al. 2021). Se ha mostrado que la IL-31 activa neuronas sensoriales (mediante la activación de quinasas Jano también llamadas JAK) y queratinocitos, provocando la descarga de neuropéptidos involucrados en la aparición de prurito y producción de citoquinas proinflamatorias (Fleck et. Al. 2021).

Ningún estudio permite ver una correlación directa entre las lesiones cutáneas y la concentración de IL-31 en la piel, tampoco existe correlación entre niveles de IL-31 en la piel y en el suero sanguíneo.

Así pues, la IL-31 tiene un papel al inicio de las reacciones de las DACs, indicando que un tratamiento específico de las IL-31 tendrá un efecto clínico si esta usado de manera proactiva (Tamamoto-Mochizuki et. Al. 2021).

#### 5.1.3.5 Mecanismo de acción del lokivetmab.

El lokivetmab es un anticuerpo monoclonal (Acm) canino anti-IL-31, que se une e inhibe la unión de la interleucina 31 circulante con su receptor. Permite una disminución de las lesiones cutáneas y una inhibición del prurito en los perros con DAC. Es el primer anticuerpo monoclonal autorizado en perros con DAC y otras dermatitis alérgicas en el mundo. Se administra por vía subcutánea y su biodisponibilidad se encuentra entre un 50-100%.

La vida media del lokivetmab es de  $16,5 \pm 3$  días (Krautmann et al., 2023), por lo que solo es necesario una única inyección al mes para que el tratamiento siga efectivo. Una vez unido con la IL-31 extracelular, se forma rápidamente un complejo Acm-IL-31, favoreciendo una distribución tisular

mínima. El lokivetmab se elimina por cuatro mecanismos: se forman complejos con la IL-31 y se eliminan con el mismo mecanismo que la proteínas endógenas; se forman complejos con anticuerpos frente a los anticuerpos monoclonales del lokivetmab en sangre; el lokivetmab sale por capilaridad de los capilares y esta catabolizado dentro de células en péptidos y aminoácidos; está directamente absorbido por el endotelio de los capilares y catabolizado por el FcRn (receptor de inmunoglobulinas que favorece la fagocitosis de anticuerpos, en este caso los Acm).

Sabiendo cómo funciona el fármaco, se podrían plantear las siguientes hipótesis:

- El lokivetmab interacciona con otras drogas.
- La inhibición de la IL-31 puede tener otros efectos, además de reducir la inflamación.
- Se pueden depositar y sedimentar los complejo Acm-IL-31.
- Sabiendo que la mayoría de los complejos de anticuerpos generan citotoxicidad e inflamación, el uso de lokivetmab podría dañar tejidos.

Al no ser metabolizados por el hígado o los riñones, no se forman metabolitos tóxicos y las interacciones con otras drogas son casi imposibles teniendo en cuenta la especificidad y la mínima distribución tisular del fármaco. El lokivetmab es un fármaco seguro para los pacientes con problemas de nefropatías o hepatopatías.

Se ha visto, en pacientes sanos, (esos pacientes tienen bajas concentraciones de IL-31), que el uso del lokivetmab no produce ningún efecto secundario. Esto sugiere que la IL-31 no tiene un papel importante en perros sanos y que no existe ningún depósito de Acm en células u otras estructuras del cuerpo (Martin et al., 2012). En pacientes tratados con lokivetmab no se ha visto ninguna modificación significativa de hemogramas y analíticas bioquímicas, indicando que no hay citotoxicidad ni inflamación provocado por el uso del fármaco. Los estudios indican que la incidencia de reacciones adversas, como las reacciones de hipersensibilidad frente al lokivetmab es de solo 1,5% (Krautmann et al., 2023).

El lokivetmab se administra una vez al mes, por vía subcutánea. Está demostrado que su eficacia y duración es dosis-dependiente. Por debajo de 0,125mg/kg el efecto dura menos de un mes, y la mejora de los síntomas contabilizados en la puntuación CADESI-03 es significativa a partir de 14 días. Con una dosis de 2,0mg/kg, el prurito se reduce en un día, y a la semana desaparecen el eritema, las escoriaciones y la liquenificación de la piel (CADESI-03). A esta misma dosis, el efecto del fármaco sigue estable durante un mes (Michels et al., 2016). En Europa la dosis máxima autorizada es de 1mg/kg, dosis mínima para que el efecto del fármaco dure un mes entero.

#### 5.1.4 Mecanismo de acción del oclacitinib.

##### 5.1.4.1 Papel de las Quinasas Jano (JAK).

Las citoquinas son enzimas implicadas en la comunicación entre células. Pueden intervenir en muchos procesos diferentes tal como el crecimiento celular, la diferenciación celular, activación de diferentes tipos de células inmunes...

Las cinasas Jano (JAK) son tirosina quinasas intracelulares no receptoras. Es una familia de enzimas compuesta por cuatro moléculas diferentes JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Todas juegan un papel fundamental en la transducción de señales mediados por citocinas, implicando un transductor de señal JAK y un activador de transcripción (STAT). Las cuatro moléculas JAK tienen una estructura similar, compartiendo 48% de similitud entre los dominios que poseen. Cada una está compuesta por 7 dominios. El dominio más importante es el JH1, también llamado dominio cinasa debido a su implicación en la actividad enzimática de la quinasa. El segundo dominio es el JH2, también llamado dominio pseudo-quinasa, y tiene una actividad reguladora. Los dominios JH3 y JH4 forman la subunidad SH2 mientras que los dominios JH5, JH6 y JH7 forman la subunidad FERM, implicada en la fijación de la quinasa JAK a sus receptores (Shawky et al., 2022).

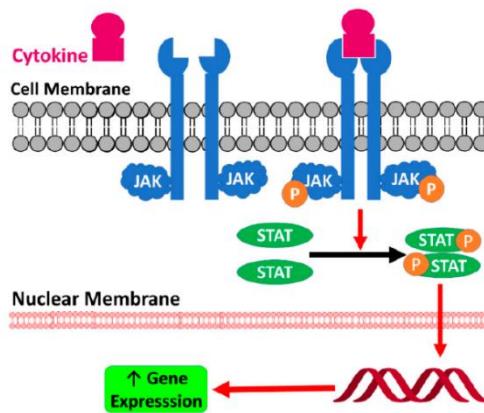


Figure 2. JAK-STAT pathway.

Figura 1: Esquema de la vía de comunicación JAK-STAT usada por algunas citoquinas. (Fuente: A. M. Shawky, 2022).

La figura 1 muestra el mecanismo de acción de las cinasas JAK. La unión de las citoquinas con los receptores JAK transmembrana de las células induce un cambio de conformación del receptor que permite la unión de moléculas STAT a la parte intracelular de estos. Las moléculas STAT después de

ser fosforiladas están liberadas de los receptores y se dirigen al núcleo de la célula, donde se unen a secuencias específicas del ADN, induciendo la transcripción de genes específicos (Gonzales, 2013).

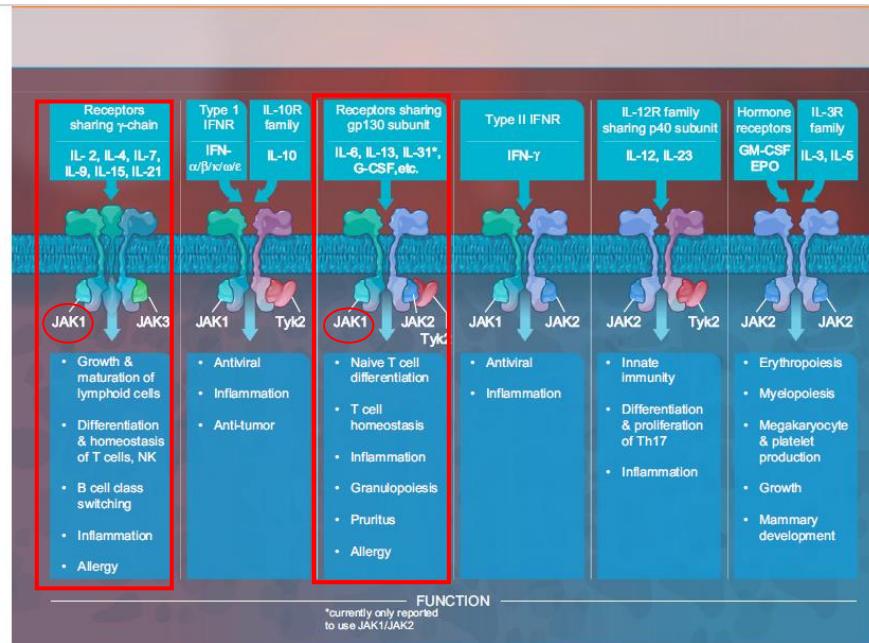


Figura 2: Esquema de las diferentes citoquinas extracelulares que usan la vía JAK-STAT de comunicación, con los diferentes efectos que producen en el organismo. (Fuente: A. J. Gonzales, 2013).

Se conocen muchas citoquinas extracelulares que pueden usar la vía JAK-STAT. En los procesos alérgicos se ha demostrado la importancia de citoquinas proinflamatorias como las IL-6, IL-2, IL-13 y la IL-31.

#### 5.1.4.2 Mecanismo de acción del oclacitinib.

El uso del oclacitinib está autorizado desde 2013 para el control del prurito en cuadros de DACs en perros con mínimo 1 año de vida. Es el primer JAK inhibidor autorizado en perros, aunque existen muchos otros fármacos de esta familia usados en medicina humana para patologías como las mielofibrosis o diferentes formas de artritis...

El oclacitinib es un inhibidor JAK1 muy selectivo, impidiendo específicamente la vía de comunicación de citoquinas proinflamatorias como IL-2, IL-4, IL-6 e IL-31 (figura 2). Cabe mencionar que se ha visto un efecto sobre las moléculas JAK2 y JAK3, pero en menor medida (1,8 más selectivo para JAK1 versus JAK2, y 9,9 más selectivo para JAK1 que para JAK3).

Después de una administración oral, la absorción del fármaco es rápida y su biodisponibilidad se encuentra entre un 79% y un 89%. Esta última no está afectada por la administración de comida al mismo tiempo. Se alcanza la concentración máxima del producto en sangre en una hora, y la vida del

fármaco es de cuatro a seis horas. Vemos que la biodisponibilidad de este fármaco es mucho menos variable que en el caso del lokivetmab. Por ello podríamos esperar ver, en la tercera parte de este trabajo, un mayor porcentaje de perros respondiendo positivamente al oclacitinib.

El oclacitinib se administra generalmente dos veces al día para ver una mejora significativa del prurito y de la dermatitis. La posología se puede reducir a una toma al día en los tratamientos a largo plazo. Esta última pauta sigue permitiendo alcanzar niveles para inhibir al 50% las citoquinas dependientes de los receptores JAK1. Este nivel de inhibición permite ser muy selectivo de las citoquinas JAK1 y evita la inhibición no deseable de las JAK2 y JAK3 que pueden estar implicadas en procesos necesarios al funcionamiento sano del organismo (Marsella, 2023).

El oclacitinib se metaboliza en varios submetabolitos, uno de los cuales tiene un poder oxidativo bastante elevado, aunque nunca se ha observado ningún efecto secundario. El fármaco tampoco interacciona con ninguna otra droga. Se puede tomar en combinación con otros tratamientos, sin alterar su efecto ni el efecto de las otras drogas (Shawky et al., 2022).

El efecto antipruriginoso del oclacitinib se aprecia después de 24h de tratamiento en 50% de los casos según los propietarios. Después de 14 días, el 67% de los casos observan una disminución significativa del prurito según los propietarios.

La siguiente gráfica (figura 3) pueden ver los porcentajes de perros tratados con oclacitinib que muestran una mejora en la dermatitis (evaluada por veterinarios), el prurito (evaluado por los propietarios), y perros que han vuelto a un estado considerado normal de salud (evaluado por los veterinarios y los propietarios).

Después de 90 días de tratamiento (dosis 0,4-0,6mg/kg, dos veces al día los 14 primeros días y una vez al día luego), se estima que 65% de los perros muestran una mejora de  $\geq 50\%$  en la dermatitis. Entre el día 90 y 630, esta mejora aumenta hasta 72% de los perros. Esto nos indica que el tratamiento tiene casi ya su efecto óptimo a los 90 días, y este efecto se mantiene en el tiempo con las dosis y pautas usadas.

Después de 90 días lo propietarios valoran que el 63% de los perros presentan una mejora significativa del prurito. Al día 630 esta proporción se halla en torno al 59%. Se puede ver en la gráfica que este porcentaje varia bastante y que no se dibuja una tendencia clara de disminución o aumento del porcentaje. Se concluye que el mayor efecto antipruriginoso del tratamiento se alcanza en 90 días y se mantiene bien en el tiempo con la dosis y pauta usada (Cosgrove et al., 2015).

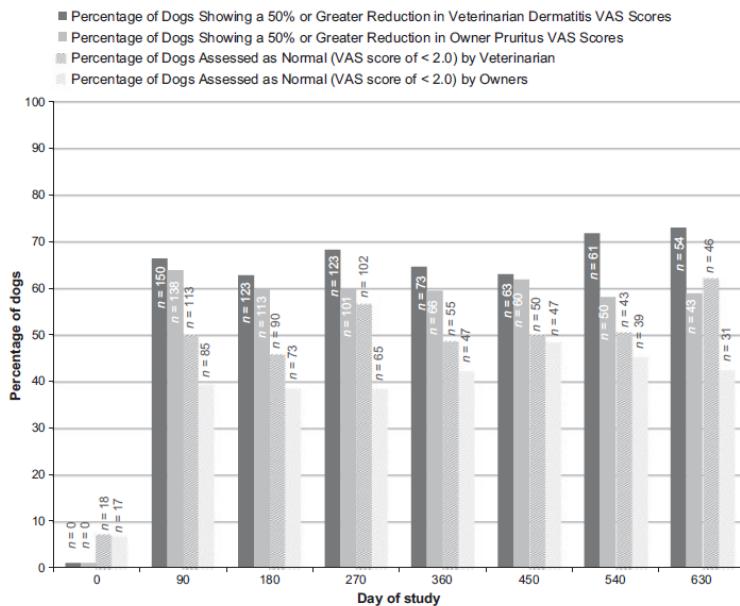


Figura 3: Porcentajes de perros que presentan una mejora  $\geq 50\%$  del prurito o dermatitis comparando con los síntomas que tenían antes de empezar el tratamiento, según los días de tratamiento (Fuente: Cosgrove et al., 2015).

Se sabe que inhibir la vía JAK/STAT de comunicación de algunas interleucinas puede tener un efecto negativo en la población de leucocitos. Esto puede favorecer la aparición de infecciones bacterianas, fúngicas y parasíticas. También, al tener un efecto inmunomodulador se aconseja monitorizar los perros tratados con oclacitinib para el desarrollo de neoplasias. Hoy en día ningún estudio ha demostrado que un tratamiento con oclacitinib (aunque a largo plazo) favorezca el desarrollo de neoplasias.

El objetivo de este tratamiento es encontrar una pauta que permita un buen control del prurito, y que evita una inhibición demasiado fuerte del sistema inmune. Por eso se aconseja administrar el oclacitinib dos veces al día durante los 14 primeros días y una vez al día para un buen mantenimiento a largo plazo, con una dosis entre 0,4-0,6mg/kg. Este tratamiento se puede mantener durante 112 días sin que se observan efectos secundarios negativos. Al mantener el tratamiento más tiempo (a partir del día 238), se ha observado una proporción más grande de perros desarrollando masas neoplásicas (con una edad media de 9 años, lo que es una edad avanzada que predisponde al

desarrollo de neoplasias en todos los perros). Las neoplasias observadas eran generalmente mastocitomas o adenocarcinomas.

Cabe recordar que la neoplasia cutánea más frecuente en los perros es el mastocitoma, y que la frecuencia de aparición de cáncer en perros de más de 10 años aumenta significativamente. Sabiendo esto es difícil deducir si el oclacitinib favorece el desarrollo de estos tumores. Por lo tanto, se aconseja mantener un seguimiento riguroso de los perros bajo tratamiento a largo plazo con oclacitinib.

En el 2,6% de los casos puede aparecer, una anorexia transitoria como efecto secundario al tratamiento con oclacitinib. En el 9% de los casos se pueden observar diarrea y vómitos en perros tratados con oclacitinib, pero esos efectos secundarios solo duran 24h y se resuelven sin tratamiento (Cosgrove et al., 2013).

## 5.2 DERMATITIS ATÓPICA HUMANA/ PUNTOS COMUNES Y DIFERENCIAS CON LA ESPECIE CANINA.

### 5.2.1 Epidemiología.

La dermatitis atópica humana (DA) afecta entre 15-20% de los niños y 10% de los adultos en el mundo. La prevalencia de la DA varía entre los países, y se estima que afecta a 30% de la población de los países desarrollados (Savva et al., 2024). Esta prevalencia ha aumentado después de la segunda guerra mundial. Efectivamente, desde 1945 la industrialización ha provocado una mayor exposición a alergenos de interior y contaminantes nocivos, familias menos numerosas, disminución de la exposición a cargas microbianas elevadas a edades tempranas, ambiente urbanizado y cambios en la dieta diaria, (Hillier & Griffin, 2001).

Según Kellogg y Smogorzewski (2023), el 90% de los pacientes desarrollan la DA entre su primer y quinto año de vida. Se ha visto que en el 75% de los casos, la enfermedad se resuelve de manera espontánea durante la adolescencia. Los principales factores de riesgo que pueden favorecer la persistencia de la enfermedad son: el sexo femenino, concurrencia de otras enfermedades graves, y aparición de los síntomas después del segundo año de vida. En el 67% de los casos, los síntomas son graves, 26% de los casos son moderados, y los síntomas leves solo se observan en el 7% de los pacientes (Kellogg & Smogorzewski, 2023). La gravedad de los casos se ha relacionado con una edad elevada, presencia de residuos en las calles, pobreza, etnicidad africano-americana e hispánica. Además, se ve una variación de la prevalencia entre las diferentes etnias del mundo, siendo mucho mayor en poblaciones con ancestros africanos, oceánicos, asiáticos y mínima en poblaciones descendentes de padres del Norte y Este de Europa (Kellogg & Smogorzewski, 2023).

El principal síntoma de la DA es el prurito. En la mayoría de los casos, una sensación de picor importante desencadena una reacción por parte del paciente que se rasca, entrando en un ciclo vicioso donde la barrera cutánea se daña más al rascarse, aumentando el prurito y la inflamación. En las poblaciones africano-americanas, el prurito puede ser mayor debido a una sobre expresión del receptor MC1R, lo que incrementa la actividad del enzima tirosinasa y la expresión del receptor TRPV1, activando neuronas sensitivas que intervienen incrementando la sensación de picor, (Ingrasci et al., 2022). Cambios en la barrera cutánea de las poblaciones Africano-Americanas (AA) se pueden explicar por la ausencia de mutación en los genes que codifican la filagrina, una proteína que une las fibras de queratina al estrato corneo de la epidermis, y asegura la integridad de la barrera cutánea, (Gao et al., 2009). Esta mutación parece favorecer la retención de la vitamina D3 en la piel disminuyendo el riesgo de desarrollar una DA. La ausencia de la mutación en los genes para la filagrina favorece el desarrollo de una DA persistente en el 50% de los niños AA afectados (Kaufman et al., 2018). También un cambio en la claudina-1 (molécula de unión) está relacionado con la aparición temprana de los síntomas, (Ingrasci et al., 2022).

Además, se ha visto que siempre está involucrada en el desarrollo de la DA una disfunción del sistema inmune, implicando a las mismas moléculas que se han observado en la DAC: JAKs, IgE, Th2, Th22, Th17, IL-13, IL-4 y péptidos antimicrobianos (AMPs). Las poblaciones europeas tienen una disfunción implicando la vía Th2/Th22, las poblaciones asiáticas tienen una sobre activación de la vía Th17/Th1 y las poblaciones africanas una subactivación o supresión de la vía Th17/Th1 (a favor de la vía Th2/Th22) y unos niveles séricos elevados de IgE, (Kellogg & Smogorzewski, 2023).

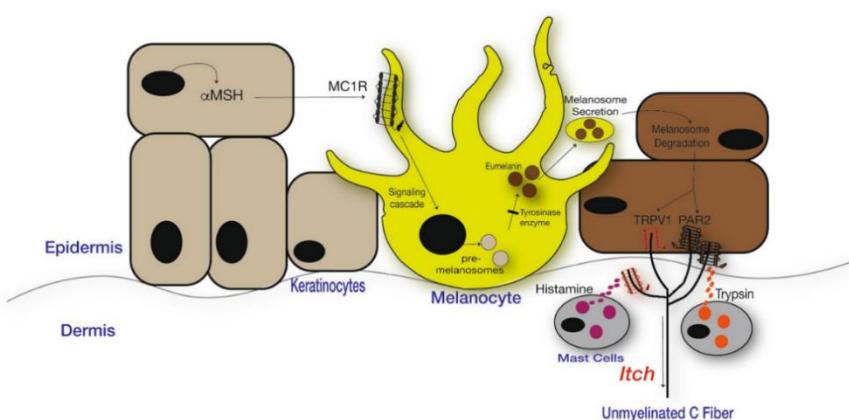


Figura 4: mecanismo de acción de la hormona  $\alpha$ MSH en la epidermis y dermis, favoreciendo la sensación de picor en las pieles pigmentadas (Fuente: Ingrasci et al., 2022).

La pigmentación de la piel está regulada por la hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ MSH) que, además de su función pigmentaria, estimula las fibras C epidérmicas y dérmicas no mielinizadas que a su vez aumentan la expresión de los receptores PAR-2 y TRPV1 haciendo la piel más sensible a la

estimulación por parte de las proteasas histamínicas, (figura 4). En resumen, este tipo de piel es más sensible a la sensación de picor provocada por la descarga histamínica de los mastocitos de la dermis, como sucede, por ejemplo, en caso de reacciones de hipersensibilidad (Ingrasci et al., 2022).

En todas las poblaciones, un fallo en la barrera cutánea y en el sistema inmune, una mayor susceptibilidad a microorganismos y alergenos están implicados en el desarrollo de una dermatitis atópica, mediante los mismos mecanismos que en la especie canina. Otros factores han sido identificados más recientemente como actores importantes en la fisiopatogenia de la dermatitis atópica: la fosfodiesterasa 4 (PDE4), células T natural killer y fibroblastos (Li et al., 2021).

Es importante saber que, además del componente genético implicado en la población a la que pertenece el paciente, hay que tener en cuenta la situación socioeconómica de este y las condiciones ambientales a las que está expuesto en el día a día. De hecho, en los EE.UU, los barrios económicamente desfavorecidos se caracterizan por una concentración de factores no favorables como pobreza, desempleo, infravivienda, incapacidad para pagar los servicios públicos, avisos de desahucio, altos índices de delincuencia y violencia, y falta de apoyo social. En estos mismos barrios, la proporción de poblaciones africano-americanas es mayor, (Price et al., 2013).

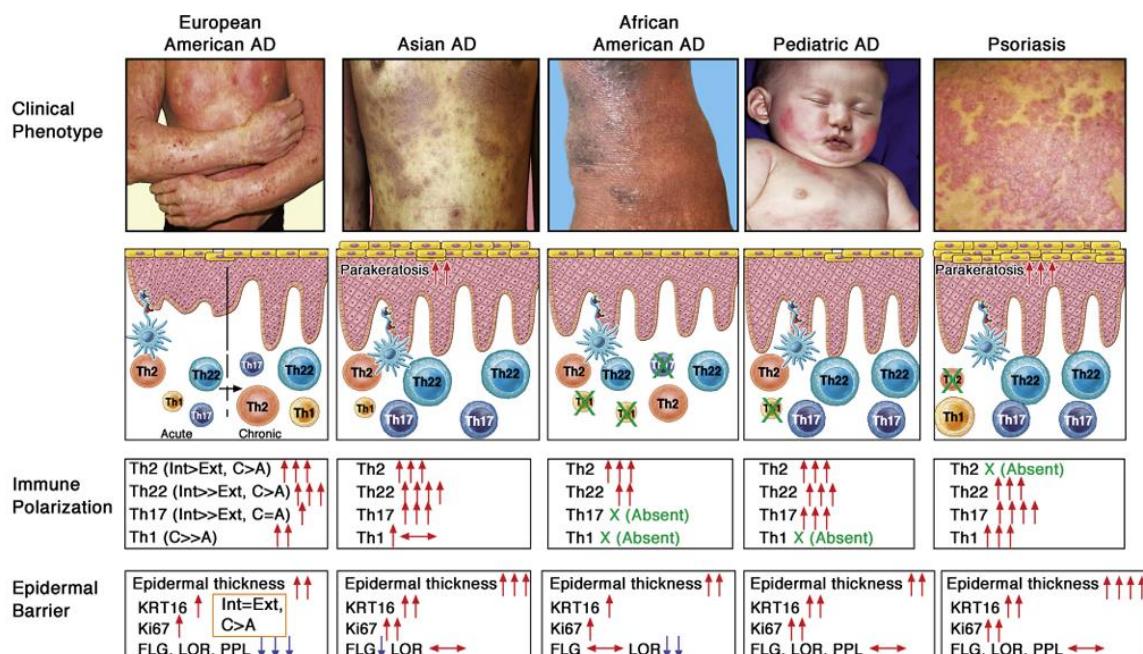


Figura 5: Fenotipos de dermatitis atópica y endotipos relacionados. (Fuente: Czarnowicki et al., 2019)

### 5.2.2 Síntomas y lesiones.

Los principales síntomas en las dermatitis atópicas humanas son: edema, excoriación, eritema, prurito, liquenificación. Generalmente las lesiones características se describen más simplemente como pápulas y placas eritematosas pruriginosas (Daftary & Chovatiya, 2023).

Aquí también podemos destacar diferencias en los síntomas, lesión y su distribución entre las diferentes etnias del mundo. Entre 2005 y 2006 la encuesta nacional de salud y nutrición realizada en los estados unidos mostro que el eczema afecta más a las poblaciones Africano-Americanas (AA) (19,3%) que a las poblaciones Europea-Americanas (EA) (16,1%). Ajustando los resultados teniendo en cuenta las diferencias socioeconómicas entre las diferentes poblaciones, los niños AA están 1,7 más predispuestos a desarrollar eczema grave (Kaufman et al., 2018). Se ha observado una presentación liquenoide de la DA exclusivamente en personas de piel oscura. Las poblaciones africanas presentan con más frecuencia pápulas e hiperpigmentación post inflamatoria. También se ha visto con frecuencia una erupción violácea, liquenoide, principalmente en las superficies extensores, que responde rápidamente al tratamiento, (Ingrasci et al., 2022).

En realidad, la comunidad científica empieza a clasificar los tipos de pieles según su coloración (*SOC-skin of colour*), y destaca cuatro tipos de lesiones atípicas que se observan en las pieles pigmentadas: nódulos de prurigo, pápulas liquenoides, pápulas perifolculares y lesiones psoriasiformes (Daftary & Chovatiya, 2023). Esta nueva clasificación se aleja de las clasificaciones étnicas y aporta más precisión en los fenotipos lesionales muy diversos que se pueden encontrar en las dermatitis atópicas humanas.

La edad es otro parámetro que puede afectar la distribución de las lesiones: en las edades tempranas se ven más lesiones en la cara y en el cuello, mientras que en todas las edades se ven lesiones en las zonas de flexión.

El diagnóstico diferencial de las DA humanas incluye: la psoriasis, sarna, dermatitis seborreica por *Malassezia*, linfohistiocitosis hemofágica, forma cutánea del linfoma, dermatitis por fotosensibilidad y enfermedades con deficiencia inmune (Kellog & Smogorzewski, 2023).

### 5.2.3 Tratamientos.

Las investigaciones en busca de alternativas terapéuticas para controlar la dermatitis atópica es un campo de la ciencia extensísimo debido a la importancia del problema, la gran cantidad de individuos afectados y el deterioro de la calidad de vida que supone padecer un proceso de estas características.

Al igual que en la especie canina, el tratamiento es complejo y debe incluir varias medidas preventivas: una dieta adecuada con elevado contenido en ácidos grasos, aplicación diaria de emolientes tópicos y crema hidratante (dos veces por día). Los pacientes con síntomas graves pueden utilizar corticoides tópicos en parches sobre las lesiones más dolorosas sobre la piel durante 24h (Wet wrap therapy), (Sidbury et al., 2023). A continuación, se hace una breve referencia a las opciones terapéuticas conocidas actualmente.

#### 5.2.3.1 Tratamientos tópicos: con corticoides.

Antiguamente el tratamiento más usado en las dermatitis atópicas humanas (DAHs) han sido los corticoides tópicos (Chu et al., 2024). Su acción sobre el ADN de las células de la piel disminuye la producción de mediadores inflamatorios y aumenta la producción de moléculas antinflamatorias. La pauta actualizada para este tratamiento recomienda aplicarlo únicamente una a dos veces por semana, únicamente en las zonas del cuerpo que presentan lesiones graves con frecuencia. En la cara, las axilas y las zonas genitales se recomienda usar fármacos de baja potencia como la hidrocortisona. En las zonas con engrosamiento de la epidermis, eczema severo y placas eczematosas extendidas se aconseja usar corticosteroides más potentes.

El uso a largo plazo de estos fármacos puede ocasionar efectos secundarios localizados, como telangiectasia, acné, atrofia y petequias. También se pueden observar efectos secundarios sistémicos, más graves, como por ejemplo la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. En el caso de tomar el tratamiento a largo plazo ( $>1$  año) es muy importante mantener una continuidad y regularidad en la toma del tratamiento con el fin de evitar un efecto rebote al momento de reducir la dosis y finalmente dejar el tratamiento, (Kellog & Smogorzewski, 2023).

Este tratamiento es muy parecido al tratamiento disponible en la especie canina.

#### 5.2.3.2 Tratamientos tópicos con inhibidores de la calcineurina.

La calcineurina es una proteína, también llamada proteína fosfatasa 2B (PP2B), dependiente del calcio, que actúa en la actividad de factores de transcripción que participan a la síntesis de interleucinas 2. Las IL-2 ayudan al crecimiento y a la diferenciación de las células T (incluyendo células T-helper y células T citotóxicas), (Sidbury et al., 2023).

Los inhibidores de la calcineurina (CNIs), se usan para tratar disfuncionamientos del sistema inmune. Son moléculas inmunomoduladoras e inmunosupresores. Entre ellos, los más importantes en uso clínico son la ciclosporina A y el tacrolimus.

La PP2B se une a una subunidad de la calmodulina y a una subunidad proteica llamada calcineurina-B. Las dos subunidades permiten la unión de iones de calcio, induciendo la activación de las células T-helper. Los CNIs se unen a receptores citoplasmáticos llamados inmunofilinas. La formación del

complejo CNI-Inmunofilinas inhibe de manera competitiva la actividad de la calcineurina, (Safarini et al., 2023).

La ciclosporina A se une a la ciclofilina-1, formando el complejo ciclosporina-ciclofilina, que inhibe la calcineurina y finalmente la activación del factor nuclear de las células T activadas (NFTA). El NFTA es uno de los principales elementos en las reacciones inflamatorias, (Safarini et al., 2023).

Los CNIs se pueden utilizar en pacientes atópicos en tratamientos con corticoides para bajar las dosis de corticoides o bien se pueden utilizar solos.

#### **5.2.3.3 Tratamientos tópicos con JAK-inhibidores.**

En humanos los tratamientos con JAK-inhibidores tienen los mismos fundamentos que en la especie canina, por eso no se va a detallar de nuevo el interés de la acción de los fármacos sobre las moléculas JAK. No obstante, existen más moléculas autorizadas en el tratamiento de la DAHs que en el tratamiento de las dermatitis atópicas caninas (DAs).

El deglocitinib fue el primer inhibidor JAK autorizado oficialmente para tratar las DAHs (en enero 2020). Es un inhibidor de todas las moléculas JAK (JAK1, JAK2, JAK3, y la tirosina quinasa 2). Su tratamiento da buenos resultados con una duración de tratamiento de 56 semanas en pacientes entre 2 y 15 años. Según Armario-Hita y cols., el deglocitinib aporta una mejora sobre el eczema en 44,3% de los pacientes sometidos al estudio. Se han visto algunos efectos secundarios como nasofaringitis, impétigo y urticaria.

Otro fármaco de esta familia que se usa con frecuencia en seres humanos es el ruxolitinib tópico, que únicamente inhibe las JAK1 y JAK2. Se usa en pacientes de 12 años o más, durante 44 semanas, y está comercializado desde septiembre 2021. El ruxolitinib aporta una mejora global sobre 50% de los pacientes sometidos al estudio. El principal efecto secundario es una sensación de quemadura en el sitio de aplicación del fármaco, (Kellog & Smogorzewski, 2023).

El tofacitinib es un fármaco usado en poblaciones adultas pero que todavía no ha sido estudiado en paciente pediátricos. Inhibe las JAK1 y JAK3, y los resultados son muy concluyentes, (Nakashima et al., 2022). Según Armario-Hita y cols., este fármaco aporta una mejora global en el 81,7% de los pacientes después de 4 semanas de tratamiento.

Vemos aquí que la edad influye en la respuesta al tratamiento con inhibidores JAK. Por lo que podemos pensar que las moléculas JAK a inhibir pudieran modificarse con la edad.

#### 5.2.3.4 Tratamientos tópicos con inhibidores de la fosfodiesterasa 4.

Desde marzo 2016, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), el crisaborole 2%, ha sido autorizado para el tratamiento de las DAHs en pacientes de más de 3 meses.

La PDE4 es una enzima que degrada la adenosina monofosfato cíclica, actuando así en la regulación y producción de moléculas proinflamatorias y antinflamatorias. Inhibir la PDE4 permite aumentar la producción de citocinas antinflamatorias y disminuir la producción de moléculas proinflamatorias.

El tratamiento con crisaborole 2% es seguro si se mantiene entre 14 días y 48 semanas. Con estos periodos de tratamiento se consigue una mejora significativa de los síntomas y muy pocos efectos secundarios. Los únicos efectos secundarios destacados son unas sensaciones de picor en el sitio de aplicación, que se resuelven de manera espontánea en un día, (Eichenfield et al., 2023). Según Armario-Hita y cols (2023), este fármaco consigue una mejoría global en el 51,7% de los pacientes.

#### 5.2.3.5 Tratamiento tópico con agonistas del receptor de hidrocarburos de arilo.

Los receptores de hidrocarburos de arilo (AhR) son unos factores de transcripción muy expresados en la piel. Una vez activados estimulan la producción de filagrina en la epidermis. El tapinarof es un fármaco que regula la actividad de los AhR. Cuando los pacientes reciben un tratamiento con este fármaco se observa una mejora general de los síntomas en el 53% de los casos pasadas 4 semanas (Armario-Hita et al., 2023).

#### 5.2.3.6 Tratamiento tópico con antagonistas del receptor TRPV1.

Anteriormente se ha visto el papel importante del receptor TRPV1 (Figura 4). Una aplicación tópica del asivatrep permite mejorar las lesiones en el 57,5% de los pacientes. Parece que a mayor concentración (concentraciones disponibles entre 0,1% y 1%), mayor es la proporción de pacientes con buenos resultados (Park et al., 2022).

#### 5.2.3.7 Tratamiento sistémico con JAK-inhibidores.

Existen muchos inhibidores JAK disponibles para el tratamiento de la DAH. En el siguiente apartado solo se hablará de los más importantes para este estudio.

El upadacitinib es un inhibidor de las moléculas JAK1. Después de 52 semanas de aplicación, entre un 70 y un 80% de los pacientes tratados presentan una disminución significativa de su eczema (disminución de 75% de las lesiones).

Los efectos secundarios del tratamiento con upadacitinib son numerosos, por eso es importante monitorizar la función hepática, renal, y hacer análisis completos de sangre periódicamente (Burmester et al., 2023; Alexis et al, 2024). Si comparamos el uso del upadacitinib con el dupilumab, a

16 semanas, el 61% de los pacientes con dupilumab han mejorado significativamente su eczema frente al 16,7% de los pacientes tratados con upadacitinib, (Armario-Hita et al., 2023).

El baricitinib es un inhibidor de las moléculas JAK1 y JAK2. Después de 12 semanas de tratamiento el 100% de los pacientes han reducido su eczema entre un 50% y un 64%; globalmente los pacientes han reducido sus lesiones de 75%, (Armario-Hita et al., 2023). A las 52 semanas, para tener resultados mejores que con el tratamiento con dupilumab, es necesario completar el tratamiento con baricitinib con corticoides tópicos.

#### 5.2.3.8 Tratamientos sistémicos con inhibidores selectivos de IL-4 y IL-13.

En la DAH parece que los mejores resultados en el tratamiento se obtienen con anticuerpos monoclonales.

En 2017, se aprobó el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de las dermatitis atópicas humanas. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinado de la IgG4 que inhibe las vías de señalización de las IL-4 y IL-13 (Tsai & Tsai, 2024). Desde junio 2022, está autorizado para administrar a pacientes a partir de los 6 meses de edad.

En general con este tratamiento se observa una reducción global de un 84% de los síntomas. Es un tratamiento muy seguro a largo plazo independientemente de la edad del paciente. Los efectos secundarios más frecuentes son problemas oculares, que se resuelven solos con el tiempo sin que una interrupción en el tratamiento sea necesaria. (Neagu et al., 2022).

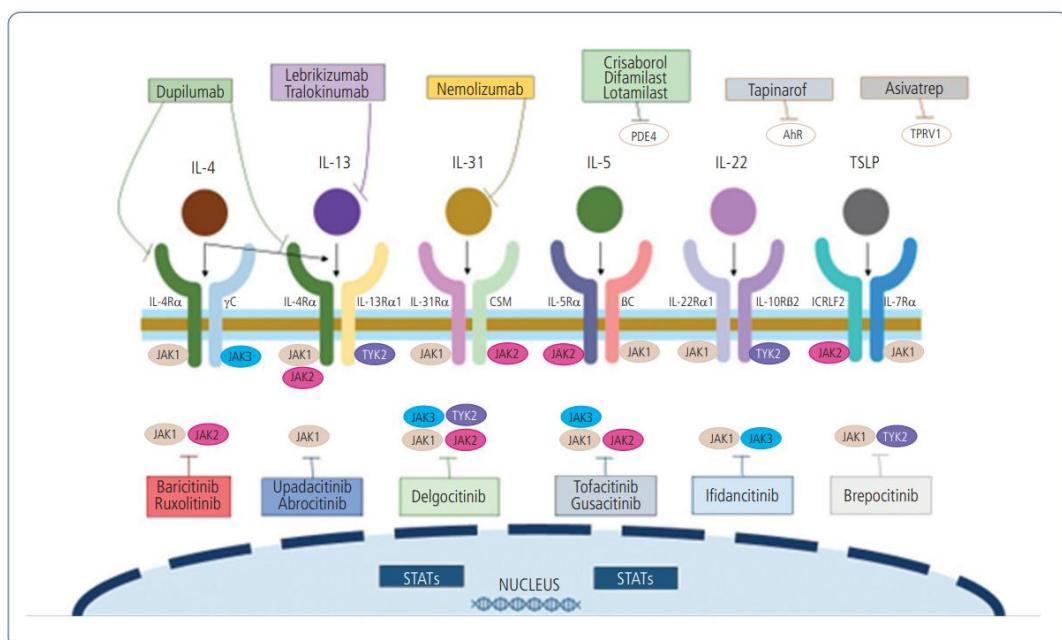


Figura 6: Mecanismo de acción de los principales tratamientos de la dermatitis atópica en humanos, (Fuente: Armario-Hita et al., 2023).

Si se administra un tratamiento tópico a la vez, la mejora de las lesiones aumenta en un 10%. Es decir, 75% del eczema que tiene el paciente desaparece. El dupilumab también tiene un efecto potente sobre el prurito, 30% de los pacientes dicen que se reduce la sensación de picor después de 52 semanas de tratamiento, (Armario-Hita et al., 2023).

En pacientes que no responden a la ciclosporina, el tratamiento con dupilumab sigue dando los mismos resultados.

Concluimos que el tratamiento con inhibidores de IL-4 y IL-13 es el que da los mejores resultados de todos los tratamientos con menos efectos secundarios e independientemente de la edad.

#### **5.2.3.9 Tratamiento con fototerapia.**

La fototerapia es un recurso que se puede usar cuando los pacientes no responden a ninguno de los tratamientos mencionados hasta aquí.

Los pacientes generalmente necesitan dos o tres sesiones a la semana durante varias semanas o varios meses para ver buenos resultados. La dosis del tratamiento depende del eczema que presente el paciente o de su tipo de piel según la clasificación Fitzpatrick (Gupta et al., 2019). Se usan con preferencia los UVB de banda estrecha, debido a su eficacia y seguridad. Las radiaciones ultravioletas reducen la actividad de las células inflamatorias, inducen el engrosamiento del estrato corneo, y limitan la colonización de la piel por *S.aureus*.

Los efectos secundarios más frecuentes de este tratamiento son aparición de eritema, reactivación de herpes simplex y erupción polimorfa lumínica.

#### **5.2.3.10 Etnicidad y respuesta al tratamiento.**

Cuando hablamos en la especie humana de predisposiciones étnica a la respuesta a algún tratamiento cabe recordar que entran en juego varios aspectos, entre los cuales destacamos el aspecto socioeconómico: en los estados unidos, las poblaciones africanas e hispánicas suelen recibir los tratamientos más tardíamente a causa de problemas económicos en las familias (Silverberg et al., 2024).

El color oscuro de la piel (SOC) a menudo retrasa la gestión del tratamiento, por ejemplo, el diagnóstico del eritema es más complicado al ser violáceo y menos visible (Kaufman et al., 2018; Daftary & Chovatiya, 2023). Los diferentes métodos de puntuación del score lesional usados en medicina humana (SCORAD, SASSAD, NESS, EASI) no permiten valorar bien el eritema de las pieles oscuras.

Como mencionado antes existen variaciones en el sistema inmune de las diferentes poblaciones, indicando la necesidad de adaptar el tratamiento a cada individuo según su etnia. En su estudio Kaufman indica que en las poblaciones asiáticas sería interesante enfocar el tratamiento sobre los Th17/IL-23 (Kaufman et al., 2018).

Solo 10% de los estudios sobre la eficacia de los tratamientos toma en cuenta el tipo de piel del paciente. El tacrolimus (inhibidor de la calcineurina) da buenos resultados tanto en poblaciones asiáticas que europeas y africanas. El tratamiento con crisaborole (inhibidor de la PDE4) permite una gran mejora de los síntomas en pieles de pacientes africanos e hispánicos (estadísticamente superior que en las poblaciones europeas). En la fototerapia con UVB de banda estrecha parece ser más eficaz en pieles claras, ya que se necesitan dosis mucho más elevadas para obtener los mismos resultados en pieles oscuras. Los tratamientos con UVA1 obtienen los mismos resultados en todo tipo de piel. En el tratamiento con dupilumab (anticuerpo monoclonal de las IL-4 y IL-13) no se ven diferencias en la eficacia del fármaco según los diferentes tipos de piel (Kaufman et al., 2018), y la figura 6 indica una sobreexpresión del Th22 en todos los fenotipos de DA. No obstante, solamente 36 a 38% de los pacientes tratados con dupilumab únicamente reducen sus síntomas hasta obtener scores nulos en las evaluaciones. Esto sugiere que el tratamiento con dupilumab es eficaz pero insuficiente, y otras terapias podrían ser interesantes. Por ejemplo, en los estudios recientes, se intenta desarrollar terapias con anticuerpos monoclonales trispecíficos para por ejemplo actuar sobre los Th22, Th17 y IL-23 (Czarnowicki et al., 2019).

## 6. ESTUDIO CLINICO

### 6.1 MATERIAL Y METODOS

Para el estudio clínico se seleccionaron 22 perros de cinco razas diferentes: bulldog francés, BDF; bichón, B; perro de aguas. Ag; shih-tzu, ST; y yorkshire terrier, YST. Los perros, todos con dermatitis atópica (DAC), habían sido tratados con oclacitinib y/o lokivetmab. Todos ellos pacientes del Servicio de Dermatología del HCV-UNIZAR.

El diagnóstico de la DAC se hizo a base de exclusión de otras causas de prurito, dieta de eliminación y control antiparasitario. Se valoró la gravedad de la dermatitis atópica canina en función del grado de prurito medido con una escala analógica (entre 0 y 10 puntos) y la gravedad y extensión de las lesiones con el CADESI-04. Desde 1997 la escala CADESI (canine atopic dermatitis extent and Severity Index) ha sido modificada a lo largo de los años. En 2014 se propuso una cuarta versión de la clasificación, que incluye 20 áreas del cuerpo (figura 7) en las que se evalúan tres lesiones con cuatro grados de gravedad dando un resultado máximo de 180 puntos (20 x 3 x 4), (Olivry et al., 2014).

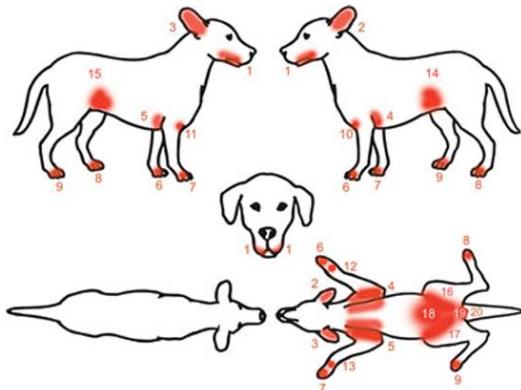


Figura 7: Áreas del cuerpo evaluadas para la gravedad y extensión de las lesiones en la escala CADESI-04. (Fuente: Olivry et al., 2014)

El tratamiento con lokivetmab consistió en una inoculación de Cytopoint® subcutánea y se valoró tanto el prurito como las lesiones en el momento de administrar el tratamiento (t0) y a los 30 días (t30). El tratamiento con oclacitinib se administró en forma de comprimidos de Apoquel® durante 14 días seguidos y se valoró tanto el prurito como las lesiones a t0 y después de 14 días (t14).

La muestra de perros está compuesta de 22 pacientes: perros bulldogs francés (5 pacientes de los cuales 1 ha sido tratado con lokivetmab y el resto con oclacitinib), perros bichón (5 pacientes de los cuales 1 paciente ha sido tratado únicamente con lokivetmab, 1 paciente tratado con oclacitinib y después con lokivetmab, el resto tratado con oclacitinib), perros de agua (3 pacientes, 2 tratados una primera vez con oclacitinib y luego con lokivetmab), perros shih-tzu (5 pacientes de los cuales 2 han sido tratados con los dos fármacos y los otros únicamente con oclacitinib), perros yorkshire terrier (4 pacientes de los cuales 1 ha sido tratado con lokivetmab y el resto con oclacitinib).

## 6.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.2.1 Eficacia del tratamiento con oclacitinib y lokivetmab en perros.

Los principales estudios sobre los tratamientos para las dermatitis atópicas humanas se centran en la eficacia del tratamiento para reducir los síntomas (especialmente el eczema) de los pacientes. El objetivo de esta parte es averiguar en qué medida son eficaces los tratamientos con lokivetmab y oclacitinib, en los pacientes seleccionados. De momento no tomamos en cuenta las diferentes razas. En la Tabla 1, se pueden comparar los 21 pacientes tratados con oclacitinib, clasificados por razas.

| raza | Caso | puntuacion inicial | puntuacion final | porcentaje de mejora | Mejora media obtenida por raza |
|------|------|--------------------|------------------|----------------------|--------------------------------|
| BDF  | 1,0  | 38,0               | 4,0              | 89,5                 |                                |
|      | 2,0  | 61,0               | 13,0             | 78,7                 |                                |
|      | 3,0  | 11,0               | 1,0              | 90,9                 | 74,2                           |
|      | 4,0  | 23,0               | 11,0             | 52,2                 |                                |
|      | 5,0  | 25,0               | 10,0             | 60,0                 |                                |
| B    | 1,0  | 18,0               | 2,0              | 88,9                 |                                |
|      | 2,0  | 35,0               | 16,0             | 54,3                 | 71,6                           |
|      | 3,0  | 22,0               | 9,0              | 59,1                 |                                |
|      | 4,0  | 25,0               | 4,0              | 84,0                 |                                |
| Ag   | 1,0  | 26,0               | 16,0             | 38,5                 |                                |
|      | 2,0  | 35,0               | 7,0              | 80,0                 | 57,0                           |
|      | 3,0  | 38,0               | 18,0             | 52,6                 |                                |
| ST   | 1,0  | 29,0               | 9,0              | 69,0                 |                                |
|      | 2,0  | 59,0               | 18,0             | 69,5                 |                                |
|      | 3,0  | 38,0               | 18,0             | 52,6                 | 63,6                           |
|      | 4,0  | 57,0               | 31,0             | 45,6                 |                                |
|      | 5,0  | 32,0               | 6,0              | 81,3                 |                                |
| YST  | 1,0  | 34,0               | 10,0             | 70,6                 |                                |
|      | 2,0  | 16,0               | 2,0              | 87,5                 | 69,4                           |
|      | 3,0  | 33,0               | 21,0             | 36,4                 |                                |
|      | 4,0  | 18,0               | 3,0              | 83,3                 |                                |

Tabla 1: evolución de la puntuación CADESI-04 de los perros, después de 14 días de tratamiento con oclacitinib (21 pacientes).

Para evaluar la eficacia del tratamiento, se ha medido la reducción de síntomas observada después de 14 días de tratamiento con oclacitinib. Cuantificamos los síntomas en función del CADESI-04. Consideramos que el tratamiento es eficaz a partir de una reducción de más de 50% de los síntomas. Vemos que el oclacitinib reduce los síntomas entre un 57% y un 74%. El tratamiento con oclacitinib se considera eficaz.

De la misma manera en la Tabla 2, se recopilan los casos tratados con lokivetmab. Comparamos la puntuación CADESI-04 en el momento de la aplicación de la inoculación SC de lokivetmab (t0) con la puntuación obtenida un mes post inyección (tiempo de actuación del tratamiento) (t30). Vemos que mejoran los síntomas entre un 33% y un 94%. Los resultados obtenidos son muy variables dejando

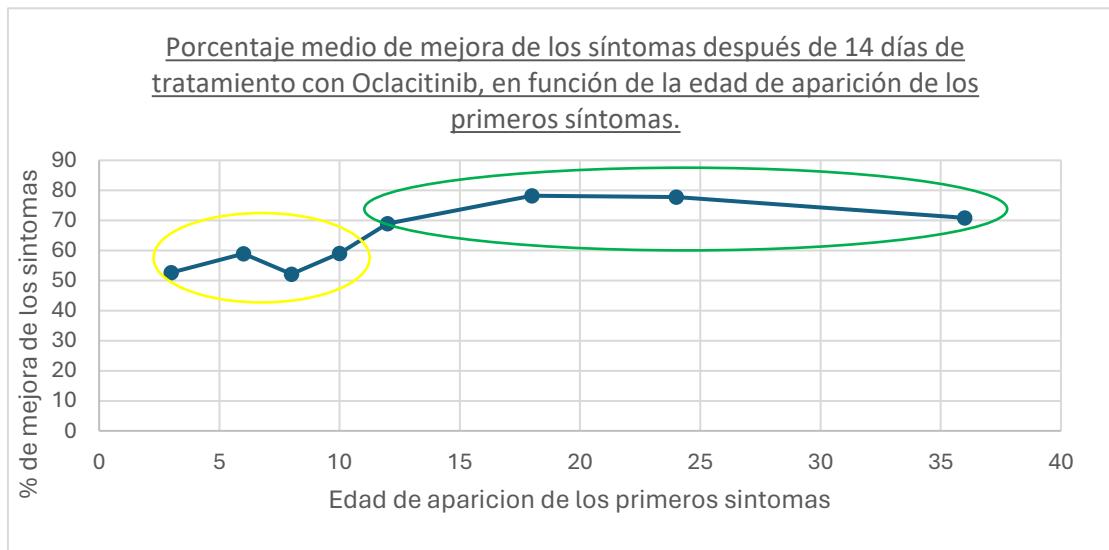
| raza | Caso | puntuacion inicial | puntuacion final | porcentaje de mejora | Mejora media obtenida por raza |
|------|------|--------------------|------------------|----------------------|--------------------------------|
| BDF  | 1,0  | 11,0               | 4,0              | 63,6                 | 63,6                           |
|      | 1,0  | 20,0               | 17,0             | 15,0                 |                                |
| B    | 2,0  | 23,0               | 11,0             | 52,2                 | 33,6                           |
|      | 1,0  | 26,0               | 12,0             | 53,8                 |                                |
| Ag   | 2,0  | 32,0               | 19,0             | 40,6                 | 47,2                           |
|      | 1,0  | 18,0               | 26,0             | -44,4                | -44,4                          |
| YST  | 1,0  | 34,0               | 2,0              | 94,1                 | 94,1                           |

Tabla 2: Evolución de la puntuación CADESI obtenida por los pacientes del HUVZ después de 1 mes de tratamiento con lokivetmab (7 pacientes).

pensar que este tratamiento es menos eficaz que el oclacitinib. En un paciente se obtiene un porcentaje negativo de mejora, lo que interpretamos como efecto nulo del tratamiento, ya que los síntomas han empeorado.

#### 6.2.1.1 Influencia de la edad de aparición de los primeros síntomas en la eficacia del tratamiento.

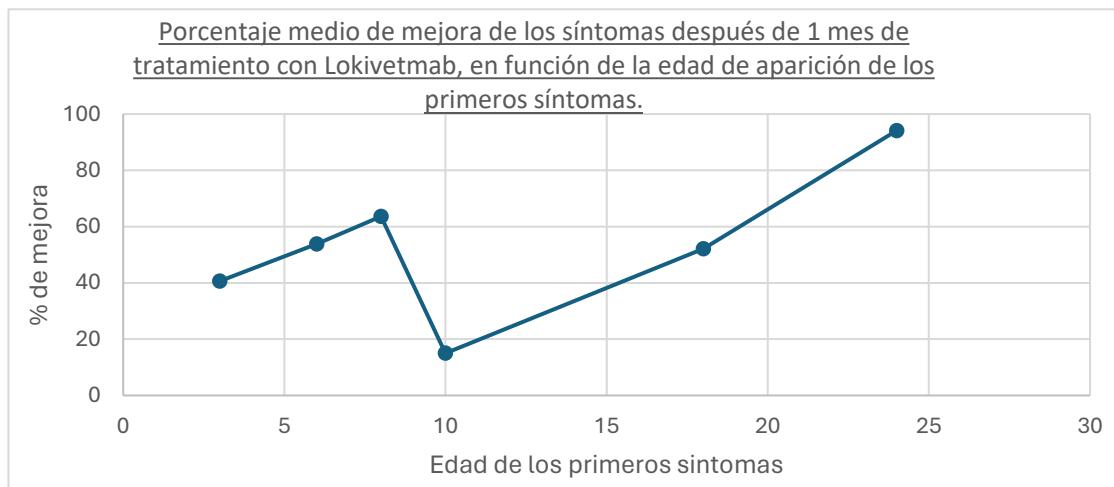
Según los datos obtenidos con los casos (22 pacientes) que componen el muestreo que usamos, la edad media de presentación de los primeros síntomas es de 16,38 meses. En la gráfica 1, analizamos el porcentaje de mejora de los síntomas después de 14 días de tratamiento con oclacitinib, en función de la edad de aparición de los primeros síntomas. Vemos dos tendencias: un primer grupo (circulo amarillo) de edad entre 3 y 10 meses obteniendo mejoras menores al segundo grupo (circulo verde) de edad entre 12 y 36 meses. El primer grupo obtiene mejoras entre el 52,63% y 59,09% mientras que el segundo grupo mejora sus síntomas entre el 68,95% y el 77,77%. Concluimos que el oclacitinib tiene un mejor efecto cuando el paciente presenta sus primeros síntomas a una edad más avanzada.



Gráfica 1: Porcentaje medio de mejora de los síntomas después de 14 días de tratamiento con oclacitinib, en función de la edad de aparición de los primeros síntomas.

En la gráfica 2 vemos una variabilidad muy grande sobre la mejora de los síntomas obtenida con lokivetmab. Cuando los síntomas aparecen a 10 meses, los resultados obtenidos con el tratamiento son muy inferiores al resto de resultados obtenidos. Este dato está representado por el paciente B-1 de la Tabla 2. Al tener un único dato por este valor, no podemos interpretar correctamente el dato. A 24 meses los síntomas se reducen de un 94,12%; dato que está representado por el paciente YST-1 de la Tabla 2. Al tener un único dato para este valor, no podemos interpretar correctamente el dato. La conclusión que sacamos de esta gráfica es la misma que en el apartado anterior: la eficacia del lokivetmab parece ser más variable, aportando resultados inferiores a los obtenidos con el oclacitinib.

Parece que, según nuestros datos, el lokivetmab funciona mejor cuando el paciente se presenta con 24 meses o más, pero no se puede considerar concluyente debido al escaso número de casos analizados.



Gráfica 2: Porcentaje medio de mejora de los síntomas después de 1 mes de tratamiento con lokivetmab, en función de la edad de aparición de los primeros síntomas.

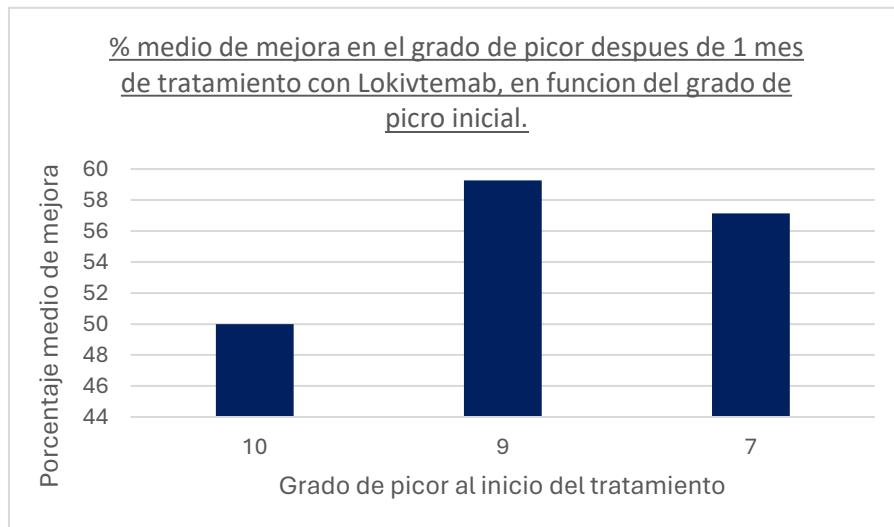
#### 6.2.1.2 Eficacia del tratamiento según el grado de picor inicial.

En la puntuación CADESI-04 no está incluido en grado de picor. No obstante, como lo hemos visto al principio, el picor es uno de los síntomas más importantes en las dermatitis atópicas caninas. En este apartado intentaremos saber si hay una diferencia de eficacia del tratamiento comparando el grado de picor que tenía el paciente después del tratamiento, respecto el prurito en t0 o momento de inicio del tratamiento.

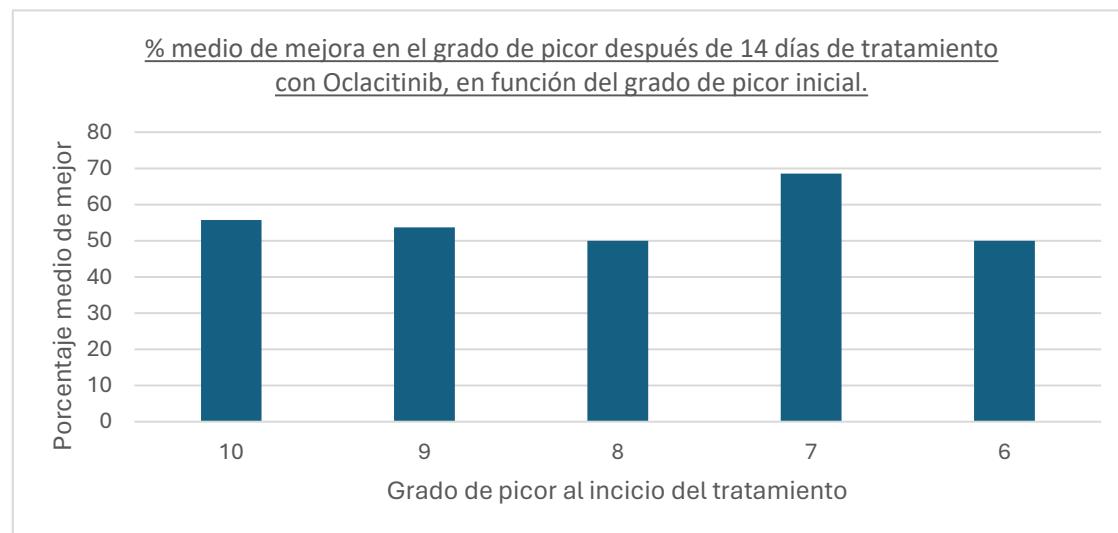
En la gráfica 3, no se observa una tendencia clara que indique que haya un grado de prurito inicial que favorezca una mejor eficacia del tratamiento. El grado de picor inicial 7 (escala sobre 10) se destaca, pero los grados 8 y 6 son los que obtienen los peores resultados. No podemos decir que a menor grado de picor se obtienen mejores resultados. Excluyendo el grado 7 de nuestro análisis, vemos que a partir de 9 y 10 puntos de grado de picor los resultados (respectivamente 55,7% y 53,7%) son ligeramente superiores a los obtenidos con grado iniciales de picor 8 y 6 (50,00% en cada caso).

En la gráfica 4, comparamos la eficacia del tratamiento con lokivetmab en función del grado de picor al empezar el tratamiento. Los pacientes tratados con lokivetmab tenían elevados grados de picor al empezar el tratamiento: 10, 9, 7. Vemos que a menores grados de picor la eficacia del tratamiento es ligeramente mayor (respectivamente 50,00%, 59,26%, 57,14%).

En conclusión, si el paciente presenta un grado de picor muy elevado al inicio, es más interesante usar el oclacitinib. En los grados de picor inferiores parece ser más interesante tratar el paciente con lokivetmab.



Gráfica 3: Porcentaje medio de mejora en el grado de picor después de 14 días de tratamiento con oclacitinib, en función del grado de picor inicial.



Gráfica 4: % medio de mejora en el grado de picor después de 1 mes de tratamiento con lokivetmab, en función del grado de picor inicial.

#### 6.2.2 Eficacia del tratamiento con oclacitinib y lokivetmab en función de la raza.

##### 6.2.2.1 Patrón clínico en función de la raza:

Las lesiones de la dermatitis atópica canina no se reparten de la misma manera en el cuerpo de los perros en función de las razas (Hensel et al., 2015). La figura 8 representa el patrón clínico que presentan las razas más afectadas por la dermatitis atópica canina.

En nuestro muestreo, el 60% de los bulldog francés tenía eritema facial y podal al empezar el tratamiento (el resto presentan lesiones variadas como otitis, foliculitis, seborrea del tronco). Ese dato corresponde con los datos obtenidos en la figura 8. En nuestro muestreo, los perros bichón presentaban 100% de pododermatitis y 60% de eritema abdominal; los perros de agua presentaban al 100% un eritema generalizado, los perros shih-tzu presentaban al 100% un eritema generalizado con liquenificación en 50% de los casos, 100% de los perros yorkshire terrier tenían pododermatitis y 80% tenían eritema facial.

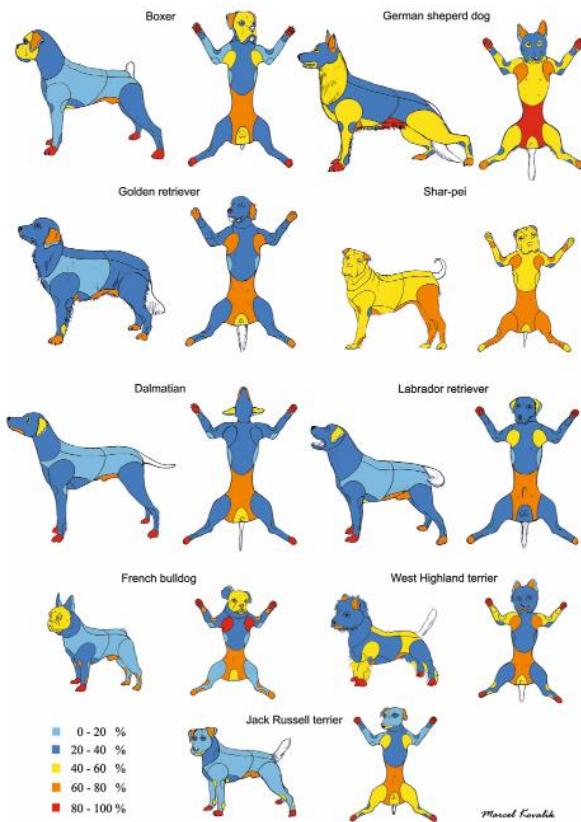
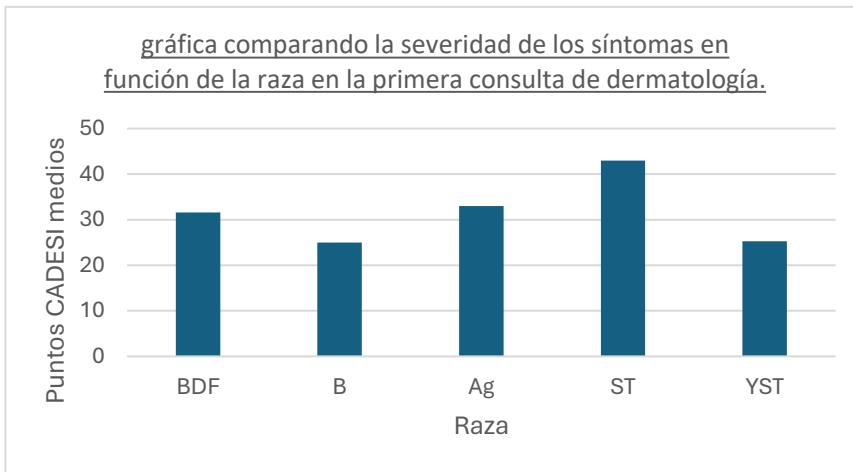


Figura 8: Patrón clínico en 9 razas diferentes. Cada color corresponde a un porcentaje de animales afectados (Hensel et al., 2015).

También gracias a la puntuación CADESI-04 se puede comparar la gravedad de los síntomas que presentaban las diferentes razas al empezar el tratamiento (sumatorio de los puntos totales obtenidos en la primera consulta de cada paciente) (gráfica 5). Vemos que los shih-tzu son los perros con el total de puntos más elevado (43,00), los bulldog francés y perro de aguas tienen un total de punto similar (respectivamente 31,60 y 33,00), y los bichón y yorkshire terrier son los que menos puntuación alcanzaron, con 25,00 y 25,25 puntos respectivamente.



Gráfica 5: gráfica comparando la gravedad de los síntomas en función de la raza en la primera consulta de dermatología. Grafica establecida con los 22 pacientes que componen el muestreo analizado.

### 6.2.3 Predisposición racial en la respuesta al tratamiento con oclacitinib y lokivetmab.

#### 6.2.3.1 Predisposición racial en la respuesta al tratamiento con oclacitinib y lokivetmab en función de la edad al inicio del tratamiento.

En la tabla siguiente están representados los casos tratados con oclacitinib en el estudio, clasificados en función de la raza. Vemos claramente que todas las razas no se presentan por primera vez consulta de dermatología a la misma edad. Los perros bichón son los que se presentan más tarde con una edad media de 26,5 meses. Los que acuden a la consulta a edad más baja, con mucha diferencia a las otras razas, son los perros de agua con 7 meses.

| Raza | Edad primeros síntomas | Edad media primeros síntomas según la raza | Edad media primeros síntomas |
|------|------------------------|--|------------------------------|
| BDF  | 6,0                    | 13,6                                       | 16,4                         |
|      | 6,0                    |  |                              |
|      | 24,0                   |  |                              |
|      | 8,0                    |  |                              |
|      | 24,0                   |  |                              |
| B    | 36,0                   | 26,5                                       | 16,4                         |
|      | 36,0                   |  |                              |
|      | 10,0                   |  |                              |
|      | 24,0                   |  |                              |
| Ag   | 6,0                    | 7,0  | 16,4                         |
|      | 12,0                   |  |                              |
|      | 3,0                    |  |                              |
| ST   | 18,0                   | 16,8                                       | 16,4                         |
|      | 36,0                   |  |                              |
|      | 6,0                    |  |                              |
|      | 12,0                   |  |                              |
|      | 12,0                   |  |                              |
| YST  | 24,0                   | 18,0                                       | 16,4                         |
|      | 18,0                   |  |                              |
|      | 6,0                    |  |                              |
|      | 24,0                   |  |                              |

Tabla 3: Edad media de presentación de los pacientes por primera vez a consulta de dermatología en función de la raza.

Si nos referimos a la Tabla 1, vemos que los perros de agua son los que obtienen el peor resultado con el tratamiento con oclacitinib (57,03%). Este resultado coincide con la conclusión del apartado 6.2.1.1 en el cual concluimos que, a mayor edad de presentación de los síntomas, mayor resultado obtenido.

En la tabla siguiente están representados los casos (7 pacientes) tratados con lokivetmab en el estudio, clasificados en función de la raza. Vemos claramente que todas las razas no se presentan por primera vez a consulta de dermatología a la misma edad. Los perros yorkshire terrier son los que se presentan más tarde con una edad media de 24 meses. Los más jóvenes son los perros de agua (4,5 meses) y los perros shih-tzu (6 meses).

| Raza | edad inicio de los síntomas | edad media el inicio de los síntomas |
|------|-----------------------------|--------------------------------------|
| BDF  | 8,0                         | 8,0                                  |
| B    | 10,0                        | 14,0                                 |
|      | 18,0                        |                                      |
| Ag   | 6,0                         | 4,5                                  |
|      | 3,0                         |                                      |
| ST   | 6,0                         | 6,0                                  |
| YST  | 24,0                        | 24,0                                 |

Tabla 4: Edad media de presentación de los pacientes, tratados con lokivetmab por primera vez a consulta de dermatología en función de la raza

Si nos referimos a la Tabla 2, vemos que los yorkshire terrier obtienen los mejores resultados (94,12%). Estos resultados nos permiten suponer que puede haber una predisposición racial en la respuesta al tratamiento con lokivetmab, en enlace con la edad de presentación de los perros por primera vez a consulta de dermatología según su raza.

#### 6.2.3.2 Predisposición racial en la respuesta al tratamiento con oclacitinib y lokivetmab en función del grado de picor al inicio del tratamiento.

En la Tabla 5, respecto a la respuesta al tratamiento con oclacitinib, vemos que le mejor porcentaje de mejora de los síntomas (61,43%) y el peor porcentaje de mejora de los síntomas (48,14%) lo obtienen dos razas con grados de picor al inicio del tratamiento equivalente (perros bichón y perro de aguas, con un grado de picor al inicio de 9,25 y 9,66 respectivamente). Por ello, en estos casos, consideramos que la respuesta al tratamiento con oclacitinib podría tener una predisposición racial, y que el grado de picor al inicio no influiría en la respuesta al tratamiento.

En la Tabla 6, respecto a la respuesta al lokivetmab, vemos que le mejor porcentaje de mejora de los síntomas (88,89%) y el peor porcentaje de mejora de los síntomas (32,22%) lo obtienen dos razas con grados de picor al inicio del tratamiento equivalente (perros yorkshire terrier y perros bichón, con un grado de picor al inicio de 9,00 y 9,50 respectivamente). Consideramos que la respuesta al

tratamiento con lokivetmab podría tener en nuestros casos una predisposición racial y que el grado de picor al inicio no influiría en la respuesta al tratamiento.

|     | Grado picor inicial | Grado picor final | % de mejora | % de mejora medio por raza | grado de picor medio por raza |
|-----|---------------------|-------------------|-------------|----------------------------|-------------------------------|
| BDF | 10,0                | 4,0               | 60,0        | 55,5                       | 8,4                           |
|     | 9,0                 | 3,0               | 66,7        |                            |                               |
|     | 9,0                 | 7,0               | 22,2        |                            |                               |
|     | 7,0                 | 2,0               | 71,4        |                            |                               |
|     | 7,0                 | 3,0               | 57,1        |                            |                               |
| B   | 7,0                 | 1,0               | 85,7        | 61,4                       | 9,3                           |
|     | 10,0                | 7,0               | 30,0        |                            |                               |
|     | 10,0                | 3,0               | 70,0        |                            |                               |
|     | 10,0                | 4,0               | 60,0        |                            |                               |
| Ag  | 10,0                | 7,0               | 30,0        | 48,1                       | 9,7                           |
|     | 10,0                | 3,0               | 70,0        |                            |                               |
|     | 9,0                 | 5,0               | 44,4        |                            |                               |
| ST  | 7,0                 | 3,0               | 57,1        | 59,9                       | 8,6                           |
|     | 9,0                 | 4,0               | 55,6        |                            |                               |
|     | 10,0                | 3,0               | 70,0        |                            |                               |
|     | 8,0                 | 4,0               | 50,0        |                            |                               |
|     | 9,0                 | 3,0               | 66,7        |                            |                               |
| YST | 9,0                 | 3,0               | 66,7        | 59,5                       | 7,5                           |
|     | 7,0                 | 2,0               | 71,4        |                            |                               |
|     | 8,0                 | 4,0               | 50,0        |                            |                               |
|     | 6,0                 | 3,0               | 50,0        |                            |                               |

Tabla 5: Evolución de la puntuación CADESI obtenida por los pacientes del HUVZ después de 14 días de tratamiento con oclacitinib (21 pacientes), en función del grado de picor al principio del tratamiento.

| raza | Grado picor inicial | Grado picor final | % mejora | % de mejora medio por raza | grado de picor medio por raza |
|------|---------------------|-------------------|----------|----------------------------|-------------------------------|
| BDF  | 7,0                 | 3,0               | 57,1     | 57,1                       | 7,0                           |
|      | 10,0                | 8,0               | 20,0     |                            |                               |
| B    | 9,0                 | 5,0               | 44,4     | 32,2                       | 9,5                           |
|      | 10,0                | 2,0               | 80,0     |                            |                               |
| Ag   | 9,0                 | 5,0               | 44,4     | 62,2                       | 9,5                           |
|      | 3,0                 | 5,0               | -66,7    |                            |                               |
| ST   | 3,0                 | 1,0               | 88,9     | 88,9                       | 9,0                           |
| YST  | 9,0                 | 1,0               | 88,9     |                            |                               |

Tabla 6: Evolución de la puntuación CADESI obtenida por los pacientes del HUVZ después de 1 mes de tratamiento con lokivetmab (7 pacientes), en función del grado de picor al principio del tratamiento.

Finalmente, en todo el estudio hemos excluido un caso de nuestras conclusiones sobre el tratamiento con lokivetmab: un paciente de raza shih-tzu (ST-1 de la tabla 2), ha obtenido resultados negativos, es decir, el tratamiento no ha tenido ningún efecto, los síntomas han empeorado. Un caso similar se ha observado en otro paciente del estudio (ST-2 de la tabla 1), pero no se ha incluido en el estudio específico sobre el tratamiento con lokivetmab por falta de datos. Observar que los síntomas empeoran en un paciente tratado indica una respuesta nula al tratamiento, por lo que podríamos suponer que esta raza responde peor al tratamiento con lokivetmab.

En la tabla 2, la raza que mejor ha respondido al tratamiento con lokivetmab es la yorkshire terrier. El paciente YST-1 de la tabla 1 es el mismo paciente que el paciente YST-1 de la tabla 2. Con el tratamiento con lokivetmab el perro ha obtenido una mejora de 94,12%. Otro paciente, YST-3 de la tabla 1, ha obtenido resultados muy inferiores a la media de la raza. Sería interesante tratarlo con lokivetmab para ver si se obtienen mejores resultados.

En la tabla 1 los perros bichón tienen una media de mejora de los síntomas con el tratamiento con oclacitinib alta (71,57%) y en la tabla 2 obtienen unos resultados bajos (33,59%). Podemos suponer que esta raza responde mejor al tratamiento con oclacitinib.

Los perros de agua obtienen resultados bajos en las dos tablas e indicarían una respuesta mala a los dos tratamientos estudiados.

Los perros bulldog francés obtienen buenos resultados con los dos tratamientos, indicando una respuesta adecuada con cualquier tratamiento.

## **7. CONCLUSIONES:**

### **CONCLUSIONES DE LA REVISION BIBLIOGRAFICA:**

1. Los conocimientos actuales sobre la dermatitis atópica humana (DAH) están empezando a tener en cuenta el factor de raza y tipos de pieles en las nuevas clasificaciones para usos terapéuticos.
2. Existe consenso científico, tanto en los seres humanos como en la especie canina, sobre la importancia de la integridad de la estructura de la barrera cutánea en la dermatitis atópica; así como de la influencia de los factores ambientales, genéticos y del sistema inmune que la determinan.
3. Se ha demostrado en los seres humanos que existen modificaciones genéticas según el tipo de piel del paciente asociado a la etnia, que se traducen en modificaciones del funcionamiento del sistema inmune y repuestas diferentes al tratamiento con determinados fármacos. De la misma manera cabe pensar que la raza canina condiciona la predisposición a padecer dermatitis atópica canina (DAC) y la respuesta a tratamientos.
4. En medicina humana se están desarrollando tratamientos específicos para intentar tratar de la manera más precisa a cada paciente teniendo en cuenta su tipología cutánea.

#### CONCLUSIONES DEL ESTUDIO CLINICO:

5. Entre los pacientes de nuestro estudio hemos observado que existe una respuesta terapéutica diferentes al tratamiento con oclacitinib, habiendo observado los peores resultados en la raza perro de aguas, y los mejores resultados en la raza bulldog francés.
6. Entre los pacientes de nuestro estudio hemos observado que existe una respuesta terapéutica diferentes al tratamiento con lokivetmab, habiendo observado los peores resultados en la raza shih-tzu y los mejores en la raza yorkshire terrier.
7. La raza que peor ha respondido tanto al tratamiento con oclacitinib como al tratamiento con lokivetmab ha sido el perro de aguas.
8. Se requieren estudios específicos sobre la estructura cutánea y sobre las vías de respuesta al prurito y la inflamación de la DAC en las diferentes razas caninas para valorar con profundidad las diferentes respuestas a los nuevos tratamientos.

#### CONCLUSION FROM THE LITTERATURE REVIEW:

1. Current understanding of human atopic dermatitis (AD) is beginning to factor race and skin types into new classifications for therapeutic uses.
2. There is scientific consensus in both humans and dogs on the importance of the integrity of the skin barrier structure in atopic dermatitis and the influence of environmental, genetic and immune system factors in determining it.
3. It has been demonstrated in humans that there are genetic modifications according to the patient's skin type associated with ethnicity, which result in changes in the functioning of the immune system and different responses to treatment with certain drugs. In the same way, it can be thought that the canine breed conditions the predisposition to suffer from canine atopic dermatitis (CDD) and the response to treatment.
4. In human medicine, specific treatments are being developed to try to treat each patient in the most precise way, considering their skin type.

#### CONCLUSIONS FROM THE CLINICAL STUDY:

5. Among the patients in our study, we have observed that there is a different therapeutic response to treatment with oclacitinib, having observed the worst results in the Water Dog breed, and the best results in the French Bulldog breed.
6. Among the patients in our study, we have observed that there is a different therapeutic response to treatment with lokivetmab, having observed the worst results in the Shih-Tzu breed and the best results in the Yorkshire Terrier breed.

7. The breed with the worst response to both oclacitinib and lokivetmab treatment has been the Water Dog.
8. Specific studies on the skin structure and pathways of response to pruritus and inflammation of CAD in different breeds of dogs are required to fully assess the different responses to the new treatments.

#### **9. VALORACION PERSONAL DEL TRABAJO:**

Este trabajo da una breve visión general sobre las dermatitis atópicas humanas y caninas.

Este trabajo me ha aprendido a determinar objetos claros y límites de un estudio antes de empezarlo para establecer una lista precisa de informaciones para resolver las hipótesis.

Este trabajo presenta varios límites:

- En el estudio estadístico, la muestra de perro es muy reducida, y no permite tener valores significativos a nivel estadístico.
- El estudio no permite reflejar la complejidad del desarrollo de la dermatitis atópica (tanto humana como canina). En la muestra no se controla el ambiente ni las patologías concomitantes que podrían afectar a la respuesta al tratamiento.

Esta experiencia ha sido enriquecedora, tanto a nivel académico como profesional. No solo he adquirido habilidades técnicas y analíticas, sino también una mejor comprensión de la importancia de la investigación clínica para mejorar la atención veterinaria. He entendido en este estudio la estrecha relación entre medicina humana y medicina veterinaria que pueden ser complementarias.

Quiero agradecer sinceramente a mi directora de trabajo de fin de grado, Doctora María Teresa Verde Arribas por su apoyo constante, su pedagogía y su reactividad, así como al Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (Dermatología-HCV-UNIZAR), que ha colaborado en este estudio.

#### **10. BIBLIOGRAFIA**

AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel, Chu, D. K., Schneider, L., Asiniwasis, R. N., Boguniewicz, M., De Benedetto, A., Ellison, K., Frazier, W. T., Greenhawt, M., Huynh, J., Kim, E., LeBovidge, J., Lind, M. L., Lio, P., Martin, S. A., O'Brien, M., Ong, P. Y., Silverberg, J. I., Spergel, J. M., Wang, J., ... Chu, D. K. (2024). Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Annals of*

*allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 132(3), 274–312. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009>

Armario-Hita, J. C., Galán-Gutiérrez, M., Dodero-Anillo, J. M., Carrascosa, J. M., & Ruiz-Villaverde, R. (2023). Updated Review on Treatment of Atopic Dermatitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 33(3), 158–167. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0906>

Alexis, A. F., Silverberg, J. I., Rice, Z. P., Armstrong, A. W., Desai, S. R., Fonacier, L., Kabashima, K., Biswas, P., Cella, R. R., Chan, G. L., & Levenberg, M. (2024). Abrocitinib efficacy and safety in moderate-to-severe atopic dermatitis by race, ethnicity, and Fitzpatrick skin type. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 132(3), 383–389.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.002>

Burmester, G. R., Cohen, S. B., Winthrop, K. L., Nash, P., Irvine, A. D., Deodhar, A., Mysler, E., Tanaka, Y., Liu, J., Lacerda, A. P., Palac, H., Shaw, T., Mease, P. J., & Guttman-Yassky, E. (2023). Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD open*, 9(1), e002735. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002735>

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), 587–e142. <https://doi.org/10.1111/vde.12088>

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), 171–e35. <https://doi.org/10.1111/vde.12194>

Czarnowicki, T., He, H., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2019). Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 143(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>

Daftary, K., & Chovatiya, R. (2023). The Clinical Diversity of Atopic Dermatitis. *Cutis*, 112(4), E32–E37. <https://doi.org/10.12788/cutis.0887>

Drechsler, Y., Dong, C., Clark, D. E., & Kaur, G. (2024). Canine Atopic Dermatitis: Prevalence, Impact, and Management Strategies. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 15, 15–29. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S412570>

Eichenfield, L. F., Gower, R. G., Xu, J., Alam, M. S., Su, J. C., Myers, D. E., Sanders, P., Vlahos, B., Zang, C., Lan, J., & Werth, J. (2023). Once-Daily Crisaborole Ointment, 2%, as a Long-Term Maintenance Treatment in Patients Aged  $\geq$  3 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A 52-Week Clinical Study. *American journal of clinical dermatology*, 24(4), 623–635. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00780-w>

Fleck, T. J., Norris, L. R., Mahabir, S., Walters, R. R., Martinon, O., Dunham, S. A., & Gonzales, A. J. (2021). Onset and duration of action of lokivetmab in a canine model of IL-31 induced pruritus. *Veterinary dermatology*, 32(6), 681–e182. <https://doi.org/10.1111/vde.12943>

Gao, P. S., Rafaels, N. M., Hand, T., Murray, T., Boguniewicz, M., Hata, T., Schneider, L., Hanifin, J. M., Gallo, R. L., Gao, L., Beaty, T. H., Beck, L. A., Barnes, K. C., & Leung, D. Y. (2009). Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124(3), 507–513.e5137. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.034>

Gibbs, B. F., Patsinakidis, N., & Raap, U. (2019). Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 1383. <https://doi.org/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<sup>®</sup>) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 37(4), 317–324. <https://doi.org/10.1111/jvp.12101>

Gupta, V., & Sharma, V. K. (2019). Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in dermatology*, 37(5), 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.010>

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. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0515-5>

Hillier, A., & Griffin, C. E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Veterinary immunology and immunopathology*, 81(3-4), 147–151. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(01)00296-3)

Ingrasci, G., El-Kashlan, N., Alexis, A., & Yosipovitch, G. (2022). Chronic itch in African Americans: an unmet need. *Archives of dermatological research*, 314(5), 405–415. <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02255-6>

Kaufman, B. P., Guttman-Yassky, E., & Alexis, A. F. (2018). Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups—Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Experimental dermatology*, 27(4), 340–357. <https://doi.org/10.1111/exd.13514>

Kellogg, C., & Smogorzewski, J. (2023). Update on Atopic Dermatitis. *Advances in pediatrics*, 70(1), 157–170. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2023.03.006>

Krautmann, M., Walters, R. R., King, V. L., Esch, K., Mahabir, S. P., Gonzales, A., Dominowski, P. J., Sly, L., Mwangi, D., Foss, D. L., Rai, S., Messamore, J. E., Gagnon, G., Schoell, A., Dunham, S. A., & Martinon, O. M. (2023). Laboratory safety evaluation of lokivetmab, a canine anti-interleukin-31 monoclonal antibody, in dogs. *Veterinary immunology and immunopathology*, 258, 110574. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2023.110574>

Li, H., Zhang, Z., Zhang, H., Guo, Y., & Yao, Z. (2021). Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 61(3), 324–338. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3>

Marsella R. (2021). Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 32(6), 547–e151. <https://doi.org/10.1111/vde.12965>

Michels, G. M., Ramsey, D. S., Walsh, K. F., Martinon, O. M., Mahabir, S. P., Hoevers, J. D., Walters, R. R., & Dunham, S. A. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 27(6), 478–e129. <https://doi.org/10.1111/vde.12376>

Nakashima, C., Yanagihara, S., & Otsuka, A. (2022). Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, 71(1), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.10.004>

Neagu, N., Dianzani, C., Avallone, G., Dell'Aquila, C., Morariu, S. H., Zalaudek, I., & Conforti, C. (2022). Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 36(6), 820–835. <https://doi.org/10.1111/jdv.17981>

Nuttall, T. J., Marsella, R., Rosenbaum, M. R., Gonzales, A. J., & Fadok, V. A. (2019). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1291–1300. <https://doi.org/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), 77–e25. <https://doi.org/10.1111/vde.12107>

Park, C. W., Kim, B. J., Lee, Y. W., Won, C., Park, C. O., Chung, B. Y., Lee, D. H., Jung, K., Nam, H. J., Choi, G., Park, Y. H., Kim, K. H., & Park, M. (2022). Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: Phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD). *The Journal of allergy and clinical immunology*, 149(4), 1340–1347.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.09.024>

Price, J. H., Khubchandani, J., McKinney, M., & Braun, R. (2013). Racial/ethnic disparities in chronic diseases of youths and access to health care in the United States. *BioMed research international*, 2013, 787616. <https://doi.org/10.1155/2013/787616>

Raap, U., Weißmantel, S., Gehring, M., Eisenberg, A. M., Kapp, A., & Fölster-Holst, R. (2012). IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 23(3), 285–288. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01241.x>

Safarini, O. A., Keshavamurthy, C., & Patel, P. (2023). Calcineurin Inhibitors. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Shaw, S. C., Wood, J. L., Freeman, J., Littlewood, J. D., & Hannant, D. (2004). Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *American journal of veterinary research*, 65(7), 1014–1020. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1014>

Shawky, A. M., Almalki, F. A., Abdalla, A. N., Abdelazeem, A. H., & Gouda, A. M. (2022). A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics*, 14(5), 1001. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051001>

Sidbury, R., Alikhan, A., Bercovitch, L., Cohen, D. E., Darr, J. M., Drucker, A. M., Eichenfield, L. F., Frazer-Green, L., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverberg, J. I., Singh, A. M., Wu, P. A., & Davis, D. M. R. (2023). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 89(1), e1–e20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.029>

Silverberg, J. I., Shi, V. Y., Alexis, A., Pierce, E., Cronin, A., McLean, R. R., Roberts-Toler, C., Rueda, M. J., Atwater, A. R., & Simpson, E. (2023). Racial and Ethnic Differences in Sociodemographic, Clinical, and Treatment Characteristics Among Patients with Atopic Dermatitis in the United States and Canada: Real-World Data from the CorEvitas Atopic Dermatitis Registry. *Dermatology and therapy*, 13(9), 2045–2061. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00980-6>

Savva, M., Papadopoulos, N. G., Gregoriou, S., Katsarou, S., Papapostolou, N., Makris, M., & Xepapadaki, P. (2024). Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 29(2), 84. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2902084>

Tamamoto-Mochizuki, C., & Olivry, T. (2021). IL-31 and IL-31 receptor expression in acute experimental canine atopic dermatitis skin lesions. *Veterinary dermatology*, 32(6), 631–e169. <https://doi.org/10.1111/vde.13034>

Tsai, J. H., & Tsai, T. F. (2024). A Review of Dupilumab-Induced Adverse Events to Dermatologists and the Potential Pathogenesis in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*, 35(1), 24–42. <https://doi.org/10.1089/derm.2022.0096>

Wood, S. H., Ke, X., Nuttall, T., McEwan, N., Ollier, W. E., & Carter, S. D. (2009). Genome-wide association analysis of canine atopic dermatitis and identification of disease related SNPs. *Immunogenetics*, 61(11-12), 765–772. <https://doi.org/10.1007/s00251-009-0402-y>