

Trabajo Fin de Grado

Eficacia del oclacitinib en el control de la dermatitis
atópica canina

Autor/es

Beatriz Artola Magallon

Director/es

M^a Teresa Verde Arribas

Facultad de Veterinaria

2015/2016

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
A. FISIOPATOLOGÍA DE LA DAC	4
B. ASPECTOS CLÍNICOS	6
C. DIAGNÓSTICO	7
D. DISTINTOS TRATAMIENTOS PARA LA DAC.....	11
E. OCLACITINIB COMO NUEVA HERRAMIENTA TERAPÉUTICA.....	18
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	20
5. METODOLOGÍA	20
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
7. CONCLUSIONES.....	25
8. CONCLUSIONS.....	26
9. VALORACIÓN PERSONAL	26
10. BIBLIOGRAFÍA.....	27

1. RESUMEN

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad inflamatoria crónica pruriginosa de la piel, con predisposición genética asociada a la producción de IgE frente a alérgenos medioambientales en la mayoría de los casos. Su prevalencia es muy elevada (10-15%). Los perros con DAC precisarán terapia a lo largo de toda su vida para controlar las lesiones inflamatorias de la piel y para reducir el grado de prurito. Glucocorticoides y ciclosporina han sido las drogas más utilizadas en los últimos años para el tratamiento de las DAC. En 2014 se presenta en Europa una nueva molécula de efecto muy selectivo que impide la activación de una interleucina implicada en la transmisión del prurito (IL-31), y de otras interleucinas que tienen efecto inflamatorio.

La finalidad de este trabajo ha sido evaluar la eficacia clínica de este nuevo fármaco (Oclacitinib) en el control de prurito y las lesiones en perros diagnosticados de DAC, durante un periodo de 6 meses, en pacientes caninos que asistieron al Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Facultad.

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los mecanismos de acción de las enzimas Janus Kinasas y de las moléculas inhibitoras tipo JAK-1, entre las que se halla oclacitinib.

Los perros con DAC seleccionados fueron diagnosticados en base a la realización de pruebas laboratoriales que permiten excluir otras patologías similares (parasitarias, bacterianas, micóticas, y otras hipersensibilidades) y que además cumplieran un mínimo de cinco de los criterios de Favrot. A todos los perros se les administró un protocolo terapéutico con Oclacitinib durante 4 semanas. Se realizaron los controles de tomas de muestras y evaluación clínica en tres momentos: día 0 (inicio), día 3 (a los tres días de tratamiento), día 7 (tras una semana de tratamiento con dosis alta) y día 14 (tras dos semanas con dosis alta). A partir del día 14 se redujo la dosis a la mitad hasta el día 28 (t28).

2. ABSTRACT

Canine atopic dermatitis (CAD) is a genetically predisposed inflammatory, pruritic skin disease, associated with IgE production against environmental allergens in most cases. Its prevalence is very high (10-15%). Dogs with CAD will require life-long therapy throughout their life in order to control inflammatory skin lesions and to reduce the degree of pruritus. Glucocorticoids and cyclosporine have been the most used drugs in recent years for the DAC treatment. In 2014 a new molecule with a very selective effect is presented in Europe. This molecule prevents the activation of an interleukin involved in the transmission of pruritus (IL-31) as well as other interleukins with inflammatory effect.

The purpose of this study is to evaluate the clinical efficacy of this new drug (Oclacitinib) in controlling pruritus and lesions in dogs diagnosed with AD, over a 6 month period, on canine patients from the Veterinary Hospital of Zaragoza.

A literature review on the mechanisms of action of the Janus Kinase enzymes and inhibitor molecules JAK-1 type, among which is oclacitinib, will be performed.

The selected dogs with CAD will be diagnosed based on the performance of laboratory tests to exclude other similar pathologies (parasitic, bacterial and fungal diseases and other hypersensitivities) and also meeting a minimum of five Favrot criteria. All dogs will be administered a therapeutic protocol with Oclacitinib for 4 weeks. Control sampling and clinical evaluation will be carried out in three stages: day 0 (baseline), day 3 (after 3 days of treatment), day 7 (after one week of high dose treatment) and day 14 (after two weeks of high dose treatment).

3. INTRODUCCIÓN

A. FISIOPATOLOGÍA DE LA DAC

La dermatitis atópica canina (DAC) (1) se define en la actualidad como un síndrome, en el que confluyen múltiples factores. Aunque hoy en día no se conoce completamente la patogénesis de esta enfermedad, se considera que está causada por una alteración de la barrera cutánea y un desequilibrio inmunológico, teniendo además esta enfermedad, una predisposición genética. La alteración en la barrera cutánea y el desequilibrio inmunológico conducen a un cuadro prurítico intenso, a la aparición de hipersensibilidad a alérgenos ambientales o alimentarios y a un aumento de la predisposición a padecer infecciones cutáneas secundarias.

La DAC comienza con la sensibilización (2), fase en la que la exposición a los alérgenos, ya sean de origen ambiental o alimentario, provocan una respuesta biológica en el perro. Las células de Langerhans (CL) capturan e internalizan los alérgenos, que son procesados por las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) en la superficie de las CL, y presentados a los linfocitos Th0 (helper) en los nódulos linfáticos regionales. Señales específicas del microentorno hacen que las células dendríticas activen las células Th0 y las polaricen hacia la producción de células Th2, que provocan la liberación de citocinas tales como IL-4 e IL-13. Estas citocinas pueden estimular a los linfocitos B para convertirse en células plasmáticas, que empiezan a producir IgE específicos contra el alérgeno. Las células Th2 activadas migran posteriormente a la dermis desde el sistema linfático, donde las citocinas que liberan ponen en marcha un ciclo de prurito e inflamación.

Tras la sensibilización, las células inmunitarias de la piel están preparadas para reconocer rápidamente el alérgeno cuando éste se presente de nuevo. De esta manera, cuando una CL se ve expuesta al mismo alérgeno puede desencadenar rápidamente la activación de células T, que a su vez liberan citocinas pruritogénicas como la IL-31, la cual se desplaza y se une a receptores que se encuentran en la superficie de las neuronas. Esta interacción provoca la activación de las enzimas Janus quinasas (JAK) (3), que estimulan la transmisión de la señal a lo largo del nervio hasta el cerebro, promoviendo el prurito. La interleuquina-31 es una citocina descrita recientemente que juega un papel importante en la DAC y en el ciclo del prurito. Los receptores de la IL-31 se encuentran en la raíz dorsal ganglionar y activan las enzimas JAK. La IL-31 puede ser detectada en más de un 50% de los perros con DAC, pero no en perros con otras enfermedades inflamatorias. (1)

La inflamación es otro factor importante en el desarrollo de la DAC. Este proceso se inicia cuando las citocinas son liberadas por la activación de las células T. Además, los alérgenos se unen junto con las IgE a la superficie de los mastocitos, lo cual promueve que se liberen todavía más citocinas proinflamatorias y otros mediadores de la inflamación como histamina o serotonina. Las citocinas proinflamatorias reclutan células adicionales como neutrófilos y eosinófilos desde la sangre hacia la dermis y promueven su supervivencia y expansión mediante la activación de vías como la JAK. La infiltración de células en la dermis produce inflamación, la cual se manifiesta clínicamente como eritema. Este proceso perpetúa el ciclo del prurito y de la inflamación y contribuye a los cambios crónicos adicionales en la piel así como a un continuo deterioro de la función de barrera cutánea.

De esta manera, los estudios emergentes (4) están centrando la atención en la vía Janus Kinasa/transductor de la señal y activador de la transcripción (JAK/STAT). Siguiendo el progreso, se desentraña la importancia de la vía JAK-STAT en la hematopoyesis y el desarrollo inmunológico, así como su papel en condiciones dermatológicas comunes, y las perspectivas para el uso terapéutico de los inhibidores de JAK. La familia JAK se compone de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y la tirosín quinasa 2 (Tyk2), mientras que la familia STAT está formada por siete miembros: STAT 1, 2, 3, 4, 5, 5A/B y 6. Estas citocinas pueden mostrar su actividad específica en la transducción de señales de citocinas, o bien, pueden trabajar en conjunto. Los receptores de citocinas tipo II, incluyendo la interleucina (IL)-10, IL-19, IL-20 e IL-22, activan específicamente a JAK1, pero también señalizan a través JAK2 y Tyk2. JAK2 es crucial en la transducción de señales a receptores de citocinas, tales como eritropoyetina, trombopoyetina y citocinas para el desarrollo de las células hematopoyéticas, especialmente granulocitos y monocitos. La expresión de JAK3 está limitada a las células hematopoyéticas, tales como linfocitos. Tyk2 se asocia comúnmente con JAK1 y JAK2.

La señalización JAK-STAT se inicia cuando una citocina se une a su receptor en la superficie de la célula diana. La porción citoplásmica del receptor sufre cambios conformacionales, que activan la fosforilación de la JAK asociada al receptor. La fosforilación de STAT le sigue, y el STAT fosforilado pasa a localizarse en el núcleo celular y activa la transcripción o la supresión de genes diana. Las anomalías en la señalización JAK-STAT causan la desregulación de la proliferación celular y del desarrollo inmunológico.

La señalización JAK-STAT en enfermedades crónicas de la piel se ha convertido en un tema de actualidad con especial referencia a la psoriasis, la dermatitis atópica (DA) y el melanoma.

En experimentos realizados en roedores con DA, la hiperproducción de IgE por las células B y la inflamación exagerada se atribuyó a una fuerte fosforilación de JAK3 en células B. (5) La DA puede verse en asociación con inmunodeficiencia combinada grave (SCID), en la cual la mutación de JAK3 se manifiesta en células T y B defectuosas. De este modo, la co-existencia de DA y SCID podría potencialmente ser debido a la influencia de JAK3 defectuoso. (6)

La inflamación mediada por linfocitos T está reconocida en la psoriasis, y JAK3 se expresa predominantemente en células hematopoyéticas, especialmente linfocitos T. La inhibición selectiva de la señalización JAK1/JAK3 en ratones afectados de psoriasis dieron como resultado una reducción de los signos clínicos e histológicos de la psoriasis (7), así como reducciones significativas en los niveles plasmáticos de IL-17, IL-22, IL-23 y TNF- α , que son todas las citocinas comúnmente implicadas en la psoriasis.

La fosforilación de STAT ha sido estudiada en melanoma avanzado (8) y linfoma cutáneo (9) de células T (CTCL). En el melanoma (estadios III y IV), una respuesta defectuosa a IL-2, que se ha atribuido a la fosforilación alterada de STAT1 y STAT5, es fundamental en la inmunidad anti-tumoral mediada por células y es una potencial diana terapéutica. En CTCL, la expresión anormal o la supresión de la señalización de citocinas (SOCS)-3 (que promueven la transformación neoplásica) en las células tumorales parece estar mediada por STAT3.

B. ASPECTOS CLÍNICOS

En la DAC influyen múltiples factores que pueden predisponer a padecer la enfermedad o bien agravar el cuadro clínico:

- Predisposición genética: Existen estudios (10) que establecen las siguientes como razas de alto riesgo: Beauceron, Boston terrier, boxer, Cairn terrier, Chinese sharpei, cocker spaniel, dálmata, bulldog Inglés, setter Inglés, fox terrier, setter Irlandés, Labrador retriever, Labrit, Lhasa apso, schnauzer miniatura, carlino, Scottich terrier, Sealyham terrier, West Highland white terrier, wire haired fox terrier y Yorkshire terrier.

- Edad de aparición: La edad típica de inicio de la DAC (1) está documentada entre los 6 meses y los 3 años de edad.
- Predisposición según sexo: Los estudios existentes acerca de predisposición según género son inconsistentes (11).
- Factores ambientales: Los signos clínicos iniciales de la DAC pueden ser estacionales o no, dependiendo de los alérgenos implicados. Según algunos estudios, los signos clínicos iniciales en un 42-75% de los perros son estacionales (2).
- Infecciones secundarias: Los perros con DAC frecuentemente padecen infecciones bacterianas recurrentes en la piel y oídos, causadas predominantemente por *Staphylococcus pseudintermedius*, así como infecciones por levaduras, siendo *Malassezia pachydermatis* el agente etiológico más frecuente. Se ha observado que simplemente el sobrecrecimiento de microorganismos en la superficie de la piel provoca eritema y prurito (12).

C. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la dermatitis atópica se realiza en base a la historia clínica, el cuadro clínico y la exclusión de otras enfermedades pruriginosas. Generalmente en la atopia pura (13) (sin la influencia de bacterias, levaduras y lesiones secundarias), se presenta un cuadro de eritema algunas veces acompañado de pápulas y de aumento en la secreción de glándulas sebáceas y ceruminosas.

Recientemente los criterios diagnósticos mayores y menores de atopia (14) han sido revisados y se considera que la sensibilidad y especificidad pueden aumentar si se cumplen 5 de los 8 siguientes (15):

1. Inicio de los signos antes de los 3 años de edad.
2. Perro que vive principalmente en interiores.
3. Prurito que responde a glucocorticoides.
4. Prurito sin lesiones/primario al inicio.
5. Extremidades delanteras afectadas.
6. Pabellones auriculares afectados.
7. Márgenes auriculares no afectados (cara cóncava).
8. Área dorsolumbar no afectada.

➤ **Historia clínica**

La historia clínica juega un papel fundamental en esta enfermedad ya que ciertos datos, recogidos de forma ordenada, hacen que el camino hacia el diagnóstico definitivo sea mucho más sencillo (13): edad de presentación, hábitat, historia clínica, alimentación, estacionalidad y antecedentes familiares.

➤ **Cuadro clínico**

El prurito es el síntoma clínico por excelencia de esta enfermedad, y por tanto, debemos saber reconocerlo. Se puede manifestar directa o indirectamente (tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones directas e indirectas del prurito.	
<i>Manifestación directa</i>	<i>Manifestación indirecta</i>
Rascado con las patas	Excoriaciones, alopecias.
Lamidos	Coloración rojiza por la saliva. Fecalomas. Piodermas, principalmente intertrigos o dermatitis piotraumáticas.
Mordiscos	Pelos rotos en el tricograma, dermatitis piotraumáticas, pelo entre los dientes y sarro. Fecalomas.
Frotamiento contra objetos	Marcaje en la orientación del pelo a los lados. Marcas en los objetos por el sebo adherido a los mismos (paredes, muebles).

Es importante cuantificar el grado de prurito del paciente para poder evaluar la evolución del tratamiento. En la tabla 2 se presenta una escala subjetiva de 0 a 10 donde podemos encuadrar aproximadamente la valoración del prurito.

Tabla 2. Interpretación del nivel de prurito observado por el propietario.		
<i>Grado de prurito</i>	<i>Síntomas</i>	<i>Secuelas</i>
1-2	Rascado eventual.	No se observan lesiones.
3-4	Rascado frecuente.	Excoriaciones leves.
5-6	Se rasca gran parte del día pero se detiene al distraerlo.	Excoriaciones, zonas húmedas con intertrigos.
7-8	Deja de comer o jugar por rascarse y cuesta distraerlo.	Excoriaciones, dermatitis piotraumáticas, intertrigos.
9-10	Rascado compulsivo a todas horas. Necesita collar isabelino.	Automutilaciones, llegando al sangrado.

La intensidad pruriginosa de un paciente con dermatitis atópica puede estar relacionada con diversos factores, cuyo control nos va a permitir en muchos casos una disminución e incluso la desaparición de los síntomas:

- Asociación de otras enfermedades alérgicas (hipersensibilidad a la picadura de pulga, hipersensibilidad alimentaria).
- Niveles de alérgenos.
- Cambios meteorológicos (temperatura alta, humedad).
- Situaciones de estrés.
- Infecciones secundarias (bacteriana o por *Malassezia*).
- Lesiones inflamatorias (otitis externa, seborrea).
- Alérgenos alimentarios que causen reagudizaciones.

➤ **Manifestaciones clínicas en el perro**

- ✓ Distribución de las lesiones:

Las lesiones debidas a la atopia se localizan con más frecuencia en cara (alrededor de los ojos, morro y barbilla), orejas, región ventral del tronco (axilas, abdomen, región inguinal) y zona distal de las extremidades (dedos, espacios interdigitales dorsales y ventrales). Otras zonas que también pueden presentar lesiones son región ventral del rabo, periné, superficies flexoras de las extremidades y cara interna de los muslos.

- ✓ Lesiones:

El estado inicial de un perro con atopia puede ser de prurito y sin lesiones o apenas con eritema y alguna pápula. La evolución en el tiempo con la acción del rascado y de agentes oportunistas produce la aparición de una serie de lesiones características: excoriaciones, dermatitis piodramática, alopecia autoinducida, liquenificación, hiperpigmentación, descamaciones, aspecto mate del pelo y coloración parda del mismo por la acción de la saliva. Esto puede ir acompañado de otitis externa, en principio ceruminosa, en un alto porcentaje de animales afectados. Es menos frecuente la presentación de conjuntivitis bilateral con epífora, la rinitis y el asma bronquial (más frecuentemente en gatos).

- ✓ Actitudes típicas de perros con atopia:

- Morderse la zona ventral de los espacios interdigitales, principalmente en los miembros anteriores. Morderse los muslos.

- Lamerse la zona dorsal y distal de los miembros así como los espacios interdigitales.
- Frotarse la cara, principalmente párpados y labios.
- Arrastrar la zona perineal.
- Rascarse por detrás de las orejas.

✓ Fenotipos de dermatitis atópica canina asociados a las razas

Sabemos que los perros atópicos presentan una distribución de patrones lesionales característica, pero en un estudio (16) se ha confirmado que existen patrones fenotípicos típicos en ciertas razas. Algunas conclusiones de este estudio son, por ejemplo, que el Bulldog Francés puede tener una edad de presentación de la dermatitis atópica más temprana. El West Highland White Terrier y el Shar Pei son razas que se caracterizarían frecuentemente por la afección de la zona dorsal, y el Pastor Alemán por la afección de los codos.

✓ Diagnóstico diferencial

El objetivo es excluir otras causas de prurito. Debemos considerar:

- DAPP.
- Hipersensibilidad alimentaria.
- Sarna sarcóptica y otras infestaciones pruriginosas producidas por ácaros.
- Infección bacteriana por estafilococos.
- Dermatitis por *Malassezia*.
- Dermatitis por contacto.
- Reacción cutánea a los medicamentos.

✓ Pruebas de alergia

Las pruebas de alergia tan sólo constituyen una ayuda al diagnóstico y su principal objetivo es diferenciar entre DA y DSA (dermatitis similar a la atopia) e identificar los alérgenos implicados en la enfermedad con el fin de intentar evitar su contacto, o bien, de establecer un tratamiento de inmunoterapia. Estas pruebas miden principalmente el nivel de IgE, que es el anticuerpo principal responsable de la dermatitis atópica. Este anticuerpo va adherido fundamentalmente a la pared de los mastocitos y basófilos en unos receptores específicos de gran afinidad. Existen dos pruebas de alergia: la intradérmica (in vivo) o IDR y la serológica (in vitro).

D. DISTINTOS TRATAMIENTOS PARA LA DAC

El Comité Internacional de Enfermedades Alérgicas Animales (antes llamado International Task Force for Canine Atopic Dermatitis) publicó en 2010 unas directrices para el tratamiento de la DAC (17). Estas recomendaciones, actualizadas en 2015 (18), varían dependiendo de si estamos ante un brote agudo o una forma crónica de la enfermedad:

I) Tratamientos de los brotes agudos

Ia) Evitar el contacto con el alérgeno

Cuando una exacerbación de los signos clínicos ocurre en un perro que tenía la enfermedad en remisión, debemos buscar y eliminar en la medida de lo posible, la causa de aparición de dichos signos clínicos. Los frecuentes factores desencadenantes de brotes de DAC incluyen pulgas, alérgenos alimentarios y ambientales.

Lo primero que se debe verificar es si las pulgas han podido ser las causantes del empeoramiento de los signos clínicos, especialmente si nos encontramos en zonas donde la infestación de pulgas es endémica. Además, debemos preguntar al propietario si el perro ha ingerido algún alimento al que sea alérgico y finalmente, consultar los recuentos de pólenes que se encuentran en ese momento en la zona.

Ib) Evaluación del uso de terapia antimicrobiana

Las infecciones secundarias de piel y oído son motivos frecuentes de empeoramiento de las lesiones y el prurito en perros con DAC. Si infecciones bacterianas o por levaduras se identifican en combinación con signos clínicos, citología y/o cultivo, la terapia antimicrobiana tópica está indicada, pudiéndose utilizar también antimicrobianos vía oral en el caso de que la infección sea extensa o grave. También es posible el uso de champús o soluciones que contengan fármacos antibacterianos o antifúngicos en el caso de infecciones cutáneas.

Ic) Baños con champús no irritantes

Un estudio muestra que un baño semanal durante 10 minutos con un champú a base de lípidos, azúcares complejos y antisépticos (Allermyl, Vibrac, Carros, France) produce una reducción del prurito en 24 horas en un 25% de los individuos (19). No se han encontrado beneficios al usar otro tipo de champús que contengan lípidos, antihistamínicos, pramoxina o glucocorticoides, lo que sugiere que el beneficio proviene principalmente de la acción mecánica del baño.

Id) Tratamiento con corticoides durante cortos periodos

La utilización de aerosoles con glucocorticoides de media potencia como la triamcinolona 0.015% (Genesis spray, Vibrac, Ft Worth, TX, USA) y el aceponato de hidrocortisona 0.0584% (Cortavance spray, Vibrac, Carros, France) reduce el prurito y las lesiones cutáneas en perros con DAC (20) (21) (22) (23). Estos aerosoles están indicados para lesiones localizadas (21) y terapias de corta duración. La frecuencia y duración de la aplicación depende de la severidad de los signos clínicos. No está recomendado su uso en terapias a largo plazo ya que pueden aparecer efectos adversos como adelgazamiento cutáneo, comedones y quistes foliculares superficiales (milia) (24) (25). Además, un estudio confirmó que la aplicación diaria durante una o dos semanas con un aerosol de aceponato de hidrocortisona (Cortavance, Vibrac) mejora significativamente el prurito y las lesiones cutáneas en perros atópicos (26).

Ie) Tratamiento con glucocorticoides orales a corto plazo

Si los signos clínicos son muy graves o extensos para ser controlados con tratamiento tópico, se recomienda la utilización de glucocorticoides orales (prednisona, prednisolona o metilprednisolona) a dosis de 0.5-1.0 mg/kg al día, en una o dividido en dos dosis, hasta la remisión de los signos clínicos (23). Los efectos adversos de los glucocorticoides son generalmente proporcionales a la potencia del fármaco, dosis y duración de la administración. El tratamiento de brotes agudos de DAC con glucocorticoides inyectables de larga duración no está recomendado.

If) Otros tratamientos

Antihistamínicos: No hay evidencia de la eficacia de los antihistamínicos orales tipo I para el tratamiento de los brotes agudos de DAC (23). Debido a su mecanismo de acción, los antihistamínicos orales tipo I resultarían más beneficiosos en perros con signos clínicos leves o para prevenir la reaparición de brotes. El beneficio clínico puede ser consecuencia de los efectos sedativos de los antihistamínicos tipo I de primera generación (27) (28).

Suplementos de Ácidos Grasos Esenciales: Es improbable que supongan algún beneficio en el tratamiento de brotes agudos de DAC ya que se necesitarían varias semanas para ver resultados debido a su mecanismo de acción (23).

Tacrolimus tópico y Ciclosporina oral: Del mismo modo que los ácidos grasos esenciales, debido al lento comienzo de los efectos del tratamiento, la utilización de estos fármacos en la terapia de los brotes agudos de DAC no aporta ningún beneficio.

II) Tratamiento de la DAC crónica

IIa) Ensayo terapéutico mediante dieta de restricción-provocación en DAC no estacional

Los alérgenos alimentarios pueden causar brotes de DA en perros con hipersensibilidad a dichos alérgenos. Como consecuencia, ensayos con una o varias dietas de restricción-provocación (dietas de eliminación) deben ser realizados en perros con DA no estacional para determinar si estos alérgenos contribuyen a los signos clínicos (29). Debe de realizarse incluso si previamente se han encontrado alérgenos que provocan hipersensibilidad en la dieta, ya que se puede desarrollar una nueva alergia a otro componente. Normalmente, cada ensayo debe durar de 6 a 10 semanas, utilizando dietas comerciales o caseras con un bajo número de ingredientes nuevos o hidrolizados. No hay evidencias de los beneficios de utilizar dietas con componentes hidrolizados sobre los no hidrolizados (30), ni dietas comerciales sobre las caseras. En teoría, la principal razón por la que se realizan ensayos con dietas caseras es si se sospecha de hipersensibilidad a un componente menor de la dieta comercial (colorantes, conservantes, etc.), sin embargo, esta hipersensibilidad a aditivos no ha sido probada en perros.

Se sospecha que la presencia de ácaros en la comida seca almacenada puede provocar recaídas debido a una reacción cruzada con los ácaros del polvo doméstico, a los cuales son hipersensibles la mayoría de perros con DA. No hay evidencias que sugieran que evitar las dietas comerciales de comida seca para perros suponga un beneficio, sin embargo, se recomienda almacenarla en lugares limpios y recipientes sellados para prevenir la contaminación. Además, la concentración de ácaros en el suelo adyacente parece ser mucho mayor que en la comida almacenada (31) (32).

IIb) Establecer control de pulgas completo

Hay evidencias de que la condición de perro atópico predispone al desarrollo de hipersensibilidad a la saliva de pulga (33). Por tanto, en zonas donde la infestación de pulga sea endémica, todos los perros con DA deben ser tratados con adulticidas durante todo el año, combinando el tratamiento con medidas ambientales. Además, hay que tener en cuenta que la eficacia de los productos tópicos para el control de pulgas normalmente se ve afectado por la frecuencia de utilización de los champús.

IIc) Realizar un test intradérmico o un test serológico

La realización de tests intradérmicos alérgeno-específicos (IDT) y/o tests serológicos (IgE) es de gran ayuda para identificar hipersensibilidad a alérgenos ambientales en perros con DAC (34)

(35). Además, estos tests resultan de gran utilidad a la hora de diferenciar DA de DSA (dermatitis similar a la atopia), una enfermedad con signos clínicos idénticos a la DA pero en la que no se pueden encontrar IgE. Resultados positivos inmediatos en dichos test también son posibles en perros sin signos de DAC, por tanto, estos tests no pueden ser utilizados para diferenciar perros con DA de perros normales. Esto refuerza el hecho de que estos tests no deben ser utilizados para diagnosticar DA, sino que serán utilizados para identificar los alérgenos a los que son hipersensibles perros previamente diagnosticados con DA. Asimismo, tampoco son fiables a la hora de identificar alergias alimentarias.

II d) Instaurar un control de ácaros del polvo doméstico

Las proteínas que se encuentran en los ácaros del polvo doméstico son los alérgenos más comunes en perros con DAC (36). Las medidas de control de los ácaros del polvo doméstico deberían ser efectivas para pacientes alérgicos a éstos. Sin embargo, incluso con la utilización de productos que reducen este alérgeno en el ambiente, puede no producirse una mejora en los signos clínicos en individuos con hipersensibilidad. No obstante, si se va a evitar el contacto con el ácaro, deben combinarse medidas como el uso de acaricidas, fundas de cama impermeables, y frecuente lavado y aspirado de la cama y el ambiente del perro. Los beneficios pueden tardar meses en observarse o incluso no producir ningún beneficio, debido a la persistencia de estos alérgenos en el ambiente.

II e) Evaluar el interés del uso de terapia antimicrobiana

La piel y orejas de perros con DA normalmente son colonizadas o infectadas por especies de *Stafilococcus* y *Malassezia*, lo cual se sospecha que contribuye al agravamiento de los signos clínicos (37). Se deben identificar lesiones compatibles con colonización microbiana y documentar la presencia de bacterias o levaduras en las lesiones, implementar terapia específica antibacteriana o antifúngica y observar mediante citología la desaparición en el tiempo de éstos organismos, así como la desaparición de las lesiones observadas inicialmente. No está recomendada la prescripción de antibióticos o antifúngicos de forma sistemática en todos los perros con DA, ya que podría aumentar la prevalencia de microorganismos resistentes a estos fármacos.

II f) Baños con champú no irritante

Baños semanales con un champú suave no irritante y agua templada producen efectos calmantes en la piel, eliminación física de alérgenos y microorganismos de la superficie cutánea y un incremento en la hidratación de la piel. Champús antiseborreicos están indicados

en el caso de piel grasa y con caspa. En el caso de que las infecciones contribuyan a los signos clínicos, se recomienda el uso de champús antisépticos. Además, la utilización de cremas hidratantes puede aliviar la sequedad cutánea que puede aparecer después del baño.

Ilg) Suplementación con ácidos grasos esenciales

En perros normales, los suplementos de ácidos grasos esenciales (AGE) o la alimentación con dietas ricas en AGE (especialmente aquellas ricas en ácido linoléico) normalmente provocan una mejora en la calidad y el brillo del pelo (38). Los AGE no presentan ningún beneficio significativo en la reducción de la inflamación y/o el prurito si se utilizan como única terapia (23). En general, las dietas enriquecidas con AGE contienen mayor cantidad de AGE que los suplementos orales (39) (40). Los posibles beneficios de los AGE no son observados hasta transcurridos dos meses (23) (41).

Ilh) Formulaciones tópicas lipídicas

La aplicación tópica de lípidos complejos (ceramidas, colesterol y AGE) en proporciones similares a los lípidos de las células del estrato córneo (Allerderm Spot On, Vibrac) cada 3 días en perros atópicos, normaliza el perfil lipídico del estrato córneo a las 6 aplicaciones (42) (43). Sin embargo, un estudio en perros con DA de leve a moderada señala pocos beneficios clínicos de la aplicación tópica de lípidos complejos (44). Dado que los AGE administrados oralmente normalizan el perfil lipídico del estrato córneo de la misma manera que los lípidos complejos aplicados tópicamente (42) (43) (45), ésta aplicación en perros que están siendo alimentados con altos niveles de AGE es poco probable que aporte un beneficio añadido.

Ili) Tratamiento tópico con glucocorticoides o tacrolimus

De acuerdo con lo citado anteriormente, hay evidencia de la eficacia en el uso de glucocorticoides tópicos para el tratamiento de la DAC (30). Se debe adecuar la frecuencia y duración de la aplicación en función de la severidad de los signos clínicos (22). Esta terapia está indicada para tratar lesiones focales (21) o multifocales a corto plazo (no más de dos meses de duración). Los efectos adversos más comunes debidos a la aplicación prolongada de un glucocorticoide tópico son adelgazamiento de la piel (atrofia cutánea), comedones y la formación de quistes en el folículo pilosos (milia) (24) (25). Debido a este efecto de adelgazamiento cutáneo, los glucocorticoides tópicos pueden estar indicados para la terapia temporal en pieles con liquenificación. Como alternativa a los glucocorticoides tópicos, puede utilizarse tacrolimus 0.1% en pomada (Protopic, Astellas), especialmente en perros con DA localizada (46) (47). La eficacia de este fármaco es mayor si se utiliza dos veces al día durante

una semana, con posterior reducción de la frecuencia de aplicación según sea necesario para el control de los signos clínicos. Puede aparecer una leve irritación cutánea como efecto secundario a su utilización (46).

IIj) Tratamiento oral con glucocorticoides o ciclosporina

El tratamiento oral con glucocorticoides o ciclosporina está recomendado para perros con DAC generalizada, cuando otros factores desencadenantes han sido identificados y eliminados (23) (48). La mejora de los signos clínicos se observa antes utilizando glucocorticoides que ciclosporina. Conforme a lo citado anteriormente, la dosis inicial de glucocorticoides orales debería ser aproximadamente de 0.5 mg/kg una o dos veces al día hasta la remisión de los signos clínicos, seguida de una reducción a la mínima dosis y frecuencia posibles, según la evolución de los signos clínicos, para minimizar los posibles efectos adversos (23). Los efectos secundarios de los glucocorticoides orales (incremento del apetito, PU/PD y predisposición a infecciones del tracto urinario entre otras) se dan con frecuencia y son proporcionales a la dosis y duración de la administración (23). Además, puede provocar la aparición de calcinosis cutánea y la predisposición al desarrollo de demodicosis. El uso de glucocorticoides inyectables a largo plazo no está recomendado debido al riesgo de los efectos adversos, excepto cuando no sea posible tratar al paciente vía oral.

La dosis inicial de ciclosporina modificada (Atopica, Novartis) es de 5 mg/kg una vez al día, continuando con esta dosis hasta la remisión de los signos clínicos. En este punto, la dosis debe reducirse al mínimo posible, o bien mantenerla, disminuyendo la frecuencia de administración, para lograr el control de los signos clínicos (23) (48). La mejora clínica con el uso de ciclosporina normalmente sucede a las 4 o 6 semanas después del inicio de la terapia. Se puede incrementar la velocidad de remisión de los signos clínicos combinando el uso de ciclosporina con la administración de glucocorticoides orales durante las dos primeras semanas del tratamiento. Efectos adversos como vómitos o diarrea pueden aparecer al inicio de la terapia con ciclosporina, sin embargo, en la mayoría de los casos remiten espontáneamente (23) (48).

IIIk) Tratamiento con interferón

Algunos estudios (49) (50) muestran la eficacia del uso de inyecciones subcutáneas de gamma-interferón recombinante canino (Interdog, Toray) para tratar perros con DAC (en Japón). La dosis efectiva sugerida es 5,000-10,000 unidades/kg tres veces a la semana durante cuatro semanas y posteriormente, pasar a pautas de una vez a la semana. Los efectos adversos son mínimos.

A su vez, el omega-interferón recombinante felino (Virbagen Omega, Vibrac) ofrece algunos beneficios para tratar perros con DAC en Europa según (51) (52). Pero otro estudio (53) muestra leves o nulas mejoras en las lesiones cutáneas y el prurito después de la administración oral o de inyecciones subcutáneas de omega-interferón felino.

III) Otros tratamientos

Antihistamínicos tipo I de primera y segunda generación no producen efectos beneficiosos en perros con lesiones crónicas de DA (23). Sin embargo, si se van a prescribir, se deben utilizar sólo aquellos antihistamínicos que produzcan un efecto inhibitorio de la histamina intradérmica, como la hidroxicina (2 mg/kg dos veces al día) (54) y su metabolito, la cetricina (0.5-1.0 mg/kg dos veces al día) (55). Deben usarse de manera preventiva todos los días, para mantener los receptores H1 inactivos, evitando que la histamina se una a ellos cuando es liberada durante una reacción alérgica.

Aunque no se conozcan efectos beneficiosos de los antihistamínicos usados como droga única, si se utilizan en combinación, como es el caso de la hidroxicina y el maleato de clorfenamina (histacalmine, Vibrac, Carros, France), pueden producir una mejoría clínica en perros con DA (56).

III) Estrategias para prevenir la reaparición de signos clínicos

IIIa) Evitar el contacto con el alérgeno

Evitar los factores causantes de la enfermedad es la estrategia óptima para prevenir la reaparición de signos clínicos, siempre y cuando sea posible.

IIIb) Establecer farmacoterapia tópica preventiva

Hay evidencias en humanos con DA (57) (58) que demuestran los beneficios de aplicar intermitentemente glucocorticoides o tacrolimus tópicamente en áreas de la piel sanas, afectadas normalmente durante un brote de DAC. Un estudio (59) prueba la efectividad del aceponato de hidrocortisona en aerosol (Cortavance, Vibrac) aplicado sobre áreas de piel previamente afectadas durante dos días consecutivos después de que las lesiones se hayan controlado con el mismo aerosol. El tiempo transcurrido entre brotes fue 4 veces más en estos perros que en perros tratados con placebo.

IIIc) Establecer inmunoterapia alérgeno-específica

La inmunoterapia alérgeno-específica (ASIT) consiste en administrar gradualmente cantidades crecientes de un alérgeno, vía subcutánea, a un sujeto alérgico con el fin de disminuir los síntomas asociados a la exposición de dicho alérgeno (60) (61). Esta terapia debería ser considerada en casos en los que se ha llegado al diagnóstico de DAC mediante IDT o serología (IgE), en los que es posible la identificación de los alérgenos que contribuyen a la enfermedad y en aquellos en los que el contacto con el alérgeno es inevitable (62). ASIT está indicada cuando el tratamiento sintomático con antiinflamatorios no es efectivo, produce unos efectos adversos inaceptables, o no es posible mantenerlo por largos períodos de tiempo, incluso en perros con DAC estacional de corta duración. Además, debido a su mecanismo de acción, es la única terapia que puede prevenir el desarrollo de los signos clínicos a largo plazo de la enfermedad. Aproximadamente, un 50-80% de los perros tratados con ASIT muestran una mejora de los signos clínicos y/o una disminución en la medicación antiprurítica o antiinflamatoria en un período de 6 a 12 meses (63). La frecuencia y dosis de las inyecciones dependerán de la mejoría observada en cada paciente y de la presencia de efectos adversos (prurito en el área de inyección). Debido al efecto tardío de la terapia, fármacos antiinflamatorios deberán ser administrados temporalmente para mantener una buena calidad de vida hasta que los beneficios de la inmunoterapia se observen. Igualmente, ASIT debe realizarse al menos durante un año para poder determinar si está siendo efectiva.

E. OCLACITINIB COMO NUEVA HERRAMIENTA TERAPÉUTICA

Ruxolitinib fue el primer inhibidor de JAK1 y JAK2 aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). Se utiliza en los trastornos mieloproliferativos, y produce una reducción en el tamaño del bazo, además de la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad (64). En un ensayo clínico randomizado a doble ciego, tofacitinib, un inhibidor de la JAK3, en la artritis reumatoide mostró una reducción dosis-dependiente en la actividad de la enfermedad en 12 semanas (65). Inhibidores JAK orales y tópicos están siendo evaluados actualmente en psoriasis. Tofacitinib produjo una mejora dosis-dependiente en psoriasis leve y moderada en 59 pacientes, agrupados en seis cohortes según dosificación (5, 10, 20, 30 o 50 mg dos veces todos los días, o 60 mg una vez al día) con una mejoría en todos excepto en el grupo de dosis más baja (66). En un estudio adicional con 197 pacientes, el 66,7% de los participantes que tomaron tofacitinib (15 mg al día) lograron una reducción del 75% en el área e índice de severidad de la psoriasis (67).

La alopecia areata (AA), una enfermedad autoinmune con presunto origen en las células T, ha sido tratada con éxito en ratones utilizando inhibidores JAK tópicamente (68). La aplicación tópica de tofacitinib y ruxolitinib (inhibidor JAK1/2) elimina las células T citotóxicas a nivel local e induce el crecimiento del pelo en ratones.

En el síndrome Sézary (SZ), la cucurbitacina I tiene como diana la fosforilación de STAT3, implicada en la transformación neoplásica de células Sz. En un estudio in vitro, incubando células Sz con cucurbitacina I se reducen los niveles de STAT3 fosforilado. Además, la incubación con cucurbitacina I de células T-CD4 de individuos afectados provocó la apoptosis de las células Sz en el 73-90% de los casos (69).

Oclacitinib (Apoquel, Zoetis) fue el primer inhibidor selectivo de JAK probado en perros y fue aprobado por la FDA para controlar el prurito y la inflamación en perros con enfermedades alérgicas de la piel. Aunque aparece como un inhibidor selectivo de JAK1, al igual que los otros inhibidores de JAK probados en medicina humana, se detecta una inhibición menor para el resto de las JAKs. El rango de potencia de inhibición es de JAK1 > JAK2 > TYK2 > JAK3. Es importante destacar que, JAK2 y TyK2, que son importantes en la hematopoyesis y la respuesta de tipo Th1, respectivamente, son inhibidas débilmente por oclacitinib, tal y como lo sugieren los niveles de la concentración máxima inhibitoria media (IC50) obtenidos en los ensayos basados en células (> 1000 nM y > 3000 nM para el receptor que contiene combinación JAK2/JAK2 y JAK2/TyK2, respectivamente). En contraste, los niveles de la concentración máxima inhibitoria media (IC50) para receptores que contienen JAK1 oscilaron entre 36 y 249 nm. Debido al efecto preferente sobre las citocinas Tipo I/II, muchas de las cuales son conocidas por su papel en enfermedades autoinmunes e inflamatorias, oclacitinib se presenta como un novedoso inmunosupresor con alto potencial. De hecho, otros inhibidores de JAK citados anteriormente, por ejemplo tofacitinib (JAK3/JAK1) o baricitinib (JAK1 > JAK2), se están probando en personas con enfermedades como la artritis reumatoide o la psoriasis.

Debido a que oclacitinib afecta tanto a la respuesta inmune innata como a la adaptativa, entre sus efectos adversos podría observarse un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. En este sentido, infecciones neumónicas, forunculosis, papilomas y demodicosis han sido descritos en perros en un estudio de seguridad realizado por Zoetis (70). Estos efectos adversos se describen principalmente en joven animales, por debajo de los 12 meses de edad, y en los animales que recibieron dosis más altas. Otro efectos secundarios incluyen disminución en el recuento de glóbulos blancos y un aumento colesterol dentro de los primeros siete días de tratamiento. Los valores medios de estos parámetros, sin embargo, se mantuvieron dentro de los límites normales.

Oclacitinib se prescribe a dosis de 0.4-0.6 mg/kg oral, cada 12h durante dos semanas para reducir rápidamente el prurito y las lesiones cutáneas en perros que sufren un brote agudo de DAC. El tratamiento a corto plazo con oclacitinib ha demostrado ser seguro. Está contraindicado el uso combinado de glucocorticoides orales con oclacitinib debido a la inmunosupresión dosis-dependiente que se puede producir, especialmente en el caso de infecciones, aunque no ha sido evaluada esta combinación de fármacos. Algunos estudios han confirmado la rápida eficacia de los glucocorticoides orales para tratar brotes agudos de DAC en comparación con oclacitinib o ciclosporina (71). También se ha visto que oclacitinib es más efectivo en la reducción del prurito y los signos clínicos que los glucocorticoides a partir de las dos semanas (71).

En el caso del tratamiento de la DAC crónica, se utiliza la misma que en casos agudos durante las 2 primeras semanas y después se reduce la dosis a la mitad. Una vez alcanzada la remisión de los signos clínicos, se rebaja la dosis y la frecuencia a la mínima posible para lograr un estado de mínimos signos clínicos. La administración de oclacitinib una vez al día es relativamente segura mientras que la seguridad del tratamiento a otras dosis es todavía desconocido.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Nos encontramos ante un proceso cada vez más frecuente en la práctica clínica de pequeños animales y por ello nos planteamos los siguientes objetivos:

- Realizar una revisión de las principales drogas y herramientas de las que disponemos para tratar la DA.
- Profundizar en el mecanismo de acción de la última molécula desarrollada para el control de la DAC (oclacitinib), para poder comprender mejor este fármaco, y su relación con la enfermedad.
- Para complementar la revisión bibliográfica, realizamos un estudio clínico utilizando oclacitinib en perros diagnosticados con DA.

5. METODOLOGÍA

Durante el período Enero a Junio 2016, fueron seleccionados 25 perros diagnosticados de dermatitis atópica y tratados con Oclacitinib. Los pacientes caninos incluidos en este estudio fueron seleccionados en base a los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Presentar un cuadro clínico cutáneo pruriginoso.
- ✓ Haber descartado parásitos externos mediante peinados, raspados y tricogramas.

- ✓ Haber descartado/controlado bacterias y levaduras como causa de prurito, a través de citologías de superficie y baños con champús antisépticos dos veces a la semana.
- ✓ Haber descartado presencia de dermatofitos mediante cultivo DTM.
- ✓ Haber realizado, sin éxito de respuesta, ensayo terapéutico frente a la picadura de pulgas con pulverizadores de piretroides aplicados cada dos semanas.
- ✓ Haber realizado, sin éxito, ensayo terapéutico mediante dietas de eliminación hidrolizadas y/o de proteína nueva (no ingerida previamente por el paciente) durante 4 semanas.
- ✓ Presentar 5 signos clínicos de Favrot (15).

Las características de los pacientes referentes a su raza, edad, sexo, peso y dosificación, aparecen recogidas en la tabla 3.

Tabla 3. Reseña, características de cada uno de los pacientes del estudio.					
	Raza	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	Dosis (mg)
1	Shih-Tzu	4	M	4	3,6
2	Shih-Tzu	5	M	3,5	3,6
3	Yorkshire Terrier	1	M	5	5,4
4	American Staffordshire	2	M	24	32
5	Bulldog Francés	3	H	12	10,8
6	Perro de aguas	4	H	18	16
7	American Staffordshire	3	M	26	32
8	Shih-Tzu	1	H	5	5,4
9	Podenco	2	M	18	16
10	Shar Pei	3	M	20	16
11	Bulldog Francés	5	H	15	16
12	Yorkshire Terrier	6	M	8,5	10,8
13	Yorkshire Terrier	4	M	6,5	8,1
14	Cocker Spaniel	5	M	14	16
15	Yorkshire Terrier	3	H	5,4	5,4
16	Pequinés	4	M	7	8,1
17	Bulldog Francés	3	M	14	16
18	West Highland White Terrier	6	M	12	10,8
19	Yorkshire Terrier	4	M	3,5	3,6
20	Bulldog Francés	2	H	11	10,8
21	Collie	8	M	18	16
22	Perro de aguas	5	M	20	21,4
23	Boxer	3	M	22	24
24	West Highland White Terrier	6	H	13	16
25	Bulldog Francés	2	M	14	16

En todos los perros se evaluó el grado de prurito, la distribución de las lesiones y la intensidad de las lesiones de dermatitis atópica desde el día de inicio del estudio (t0) al día 14 (t14). En este periodo se administró a los pacientes Oclacitinib a la dosis de 0,4-0,6 mg/kg cada 12 horas. A partir del día 14 se redujo la dosis de oclacitinib a la mitad y en los casos en que fue posible, se redujo también la frecuencia de aplicación, realizándose un control de la situación de cada paciente a las 4 semanas (t28).

El grado de prurito en el día de inicio (t0), y en los días post-tratamiento día 3 (t3), día 7 (t7), y día 14 (t14), se evaluó mediante una escala del 1 al 10, donde 10 se considera el prurito de mayor intensidad y 1 prurito nulo. Los valores aportados por los propietarios en cada caso aparecen plasmados en la tabla 4.

Tabla 4. Evolución del prurito y del grado de lesión desde el día de inicio (t 0), al día 3 (t3), día 7 (t7) y día 14 (t14) en cada uno de los pacientes del estudio.

	Prurito (1-10)				Lesiones (Índice CADESI)			
	t0	t3	t7	t14	t0	t3	t7	t14
1	7	4	2	2	96	96	70	20
2	8	5	3	2	107	99	81	34
3	7	5	2	1	71	70	65	31
4	8	4	2	2	120	101	85	42
5	9	4	3	3	98	90	82	35
6	7	3	2	2	85	80	71	30
7	7	4	3	1	70	65	55	40
8	8	3	2	2	84	80	72	46
9	7	3	1	1	91	82	72	35
10	8	3	2	2	86	84	70	40
11	8	3	1	1	160	140	108	42
12	7	3	2	2	204	178	142	66
13	8	8	7	7	180	180	172	176
14	7	3	2	1	186	160	135	69
15	7	2	2	1	170	146	92	35
16	8	3	2	2	174	166	112	32
17	7	4	3	3	155	142	96	50
18	8	3	2	1	141	130	85	25
19	7	2	2	1	152	144	76	32
20	8	3	2	0	148	140	68	34
21	7	2	2	1	150	131	72	26
22	7	3	2	1	132	118	60	28
23	8	3	2	2	142	135	76	40
24	8	3	2	2	162	148	69	32
25	7	3	2	1	153	146	58	30

El grado de intensidad y extensión de las lesiones propias de las dermatitis atópicas se evaluaron teniendo en cuenta su distribución (áreas corporales) y su intensidad. Para ello, se establecieron 24 áreas corporales, que representan toda la superficie cutánea, y que tras su exploración, podemos establecer el tipo de lesión que aparece en cada zona, así como su intensidad (CADESI: *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*) (17):

- Facial (derecha- izquierda) 2
- Cabeza- dorsal
- Pabellones (derecha- izquierda) 2
- Cuello (ventral-dorsal) 2
- Axilas (derecha- izquierda) 2
- Esternón
- Tórax (ventral-dorsal) 2
- Inguinal
- Abdomen
- Lumbar
- Flancos (derecha- izquierda) 2
- Extremidades anteriores (derecha- izquierda) 2
- Extremidades posteriores (derecha- izquierda) 2
- Perianal
- Perigenital
- Cola

Las lesiones evaluadas fueron: eritema, liquenificación, excoriaciones y alopecia autoinducida.

La intensidad de cada una de estas lesiones se cuantificó del 0 al 4 con la siguiente interpretación: sin lesión (0), intensidad leve (1), intensidad moderada (2), intensidad media (3), intensidad grave (4).

Los resultados del sumatorio de las lesiones que aparecen en cada zona corporal y su correspondiente intensidad, para cada uno de los casos incluidos en este estudio a lo largo de las dos semanas de control, aparecen en la tabla 4.

En la figura 1 queda representada la evolución del prurito en los pacientes atópicos tratados con apoquel, en la que se observa el descenso significativo de la intensidad del picor al tercer día de administrar el tratamiento, así como su práctica total desaparición a la semana de tratamiento. Solo en un caso (perro nº 13) la molécula oclacitinib fue incapaz de controlar el prurito (4% del total de casos tratados en este periodo). En otros dos casos (8%), si bien se

consiguió reducir el grado de prurito, este no pudo descender de un nivel 3; que si bien es un nivel bajo, para algunos propietarios sigue suponiendo un problema.

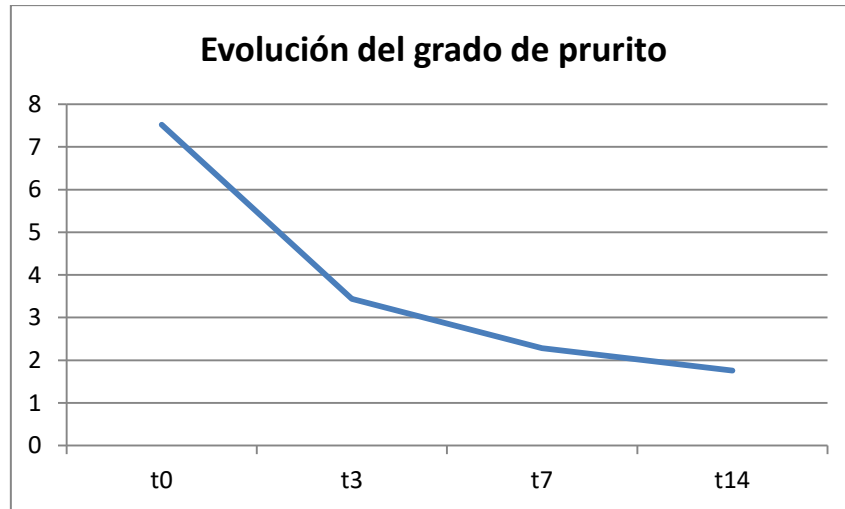


Figura 1. Evolución de la intensidad del prurito durante las dos primeras semanas de terapia con oclacitinib en perros con DAC.

En la figura 2 se representa la evolución de la intensidad y extensión corporal de las lesiones, observándose una clara mejoría a partir del séptimo día de tratamiento, en que el paciente ha dejado de rascarse y empiezan a mejorar la intensidad de las lesiones, muchas de las cuales son autoinducidas. Pero a pesar de la mejoría, en el día 14 todavía quedaban signos clínicos de la dermatitis atópica.

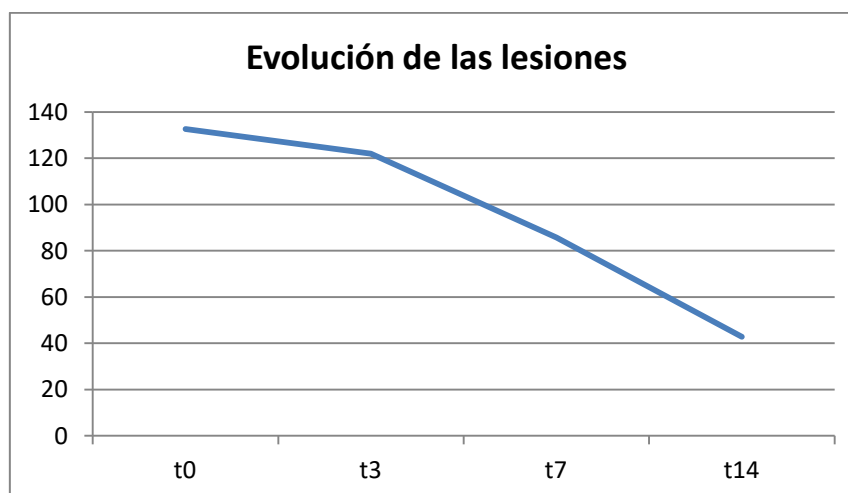


Figura 2. Evolución de la intensidad de las lesiones en las dos primeras semanas de tratamiento con oclacitinib.

No se observó ningún efecto secundario en los casos analizados en este periodo, si bien están descritas por la propia compañía reacciones adversas en algunos pacientes (70).

La dosis inicial administrada a cada paciente fue de 0,5 mg/kg cada 12 horas durante las 2 semanas de control del estudio. En todos los casos, a partir del día 15 se redujo la dosis a la mitad, pero solo en 12 perros de los 22 que respondieron muy bien al tratamiento se pudo mantener esta dosis para el control del prurito y las lesiones. En el resto de pacientes (45,5%), al reducir la dosis a la mitad, incrementaba el prurito y las lesiones autoinducidas.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hemos observado que Oclacitinib controla el prurito de los perros atópicos de forma muy rápida (antes de los 3 días) en más del 90% de los casos que hemos tratado. No se han observado efectos secundarios en ninguno de los 25 casos.

Oclacitinib es una alternativa de tratamiento que actúa muy rápidamente, de tal forma que como se observa en la fig.1, a los tres días de administrar el fármaco disminuye significativamente la intensidad del picor. En la misma línea se aprecia en la fig.2 una disminución de la intensidad de las lesiones a partir del séptimo día de terapia.

En comparación con lo observado cuando se aplican glucocorticoides (18), podemos decir que se trata de una alternativa tan rápida y eficaz como los glucocorticoides, y de acción más rápida que la ciclosporina.

7. CONCLUSIONES

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

1. La DAC es un proceso inflamatorio crónico frecuente, que presenta recaídas agudas que hay que vigilar a lo largo de la vida del paciente para evitar el agravamiento del caso.
2. Oclacitinib es una molécula que permite controlar el prurito y las lesiones cutáneas en un elevado número de perros con DAC (en torno al 90% de los casos de nuestro estudio).
3. Oclacitinib permitió reducir el prurito a la mitad de su intensidad en 19 de los 25 casos (76%) al tercer día de tratamiento; y en 24 de los 25 casos al séptimo día de su aplicación (96% de los perros de nuestro estudio).

4. Oclacitinib consiguió reducir la gravedad y extensión de las lesiones cutáneas (índice CADESI) en un 70% en 24 de los 25 perros estudiados.
5. En solo uno de los casos del estudio, esta nueva molécula no fue efectiva para controlar el prurito y las lesiones de la DA.

8. CONCLUSIONS

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

1. CAD is a frequent chronic inflammatory process, which presents acute relapses that we have to look after throughout the life of the patient, in order to prevent the aggravation of the clinical signs.
2. Oclacitinib is a molecule that controls the pruritus and the cutaneous lesions on a high number of dogs with CAD (around a 90% of the dogs in our research).
3. Oclacitinib allowed to reduce the pruritus to half intensity in 19 out of the 25 cases of our research (76%) within the first three days; and in 24 out of the 25 cases on the seventh day of the application (96% of the cases in our research).
4. Oclacitinib reduced a 70 % the severity and extension of the cutaneous lesions (CADESI) in 24 out of 25 of the dogs in the research.
5. In only one of the cases of the research, this new molecule was unable to control the pruritus and the clinical signs of the AD.

9. VALORACIÓN PERSONAL

Una vez expuesto este trabajo de revisión teórica y análisis de casos clínicos, puedo decir que me siento satisfecha con el trabajo realizado. Estas páginas han supuesto un gran esfuerzo pero también me han aportado competencias y herramientas que sin duda supondrán una ayuda en mi futura vida profesional.

He aprendido a hacer una revisión sistemática de bibliografía, diferenciando qué artículos suponen una fuente fiable y actualizada. He mejorado mi nivel de inglés académico y adquirido mayor habilidad a la hora de redactar, así como observar y analizar los resultados de estudios clínicos. Para ello, he tenido un excelente apoyo de mi tutora, que me ha guiado a lo largo de la realización de este trabajo. Además, me ha servido para conocer un poco más de cerca el campo de la investigación clínica, al que no descarto dedicarme en el futuro.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. **Ríos A.** Dermatitis atópica canina (I) Actualización en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y en sus aspectos clínicos e histológicos más relevantes. *Clindervet Revista clínica de dermatología veterinaria*. 2015. Nº2.
2. **Olivry T, DeBoer D y Griffin C.** The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary immunology and immunopathology*. El Sevier, 2001. Vol.8: 143-388.
3. **Bao L, Zhang H y Chan LS.** The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *Landes Bioscience*, 2013.
4. **Palanivel JA.** An insight into JAK-STAT signalling in dermatology. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2014.
5. **Matsumoto M.** IgE Hyperproduction though enhanced tyrosine ohosphorylation of Janus Kinase 3 in Nc/Nga mice, a model for human atopic dermatitis. *The Journal of Immunology*, 1999. 162: 1056-63.
6. **Leonard W y O'Shea JJ.** Jaks and Stats: biological implications. *Annual Review of Immunology*, 1998. 16: 293-322.
7. **Chang BY, Zhao F y He X.** JAK3 inhibition significantly attenuates psoriasiform skin inflammation in CD18 mutant PL/J mice. *The Journal of Immunology*, 2009. 183: 2183-92.
8. **Mortarini R, Vegetti C y Molla A.** Impaired stat phosphorylation in cells from melanoma patients in response to IL-2: association with clinical stage. *Clinical Cancer Research*, 2009. 15: 4085-94.
9. **Brender C, Nielsen M y Kaltoft K.** STAT2-mediated constitutive expression of SOC-3 in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2001. 97: 1056-62.
10. **Wood S.** Despite identifying some shared gene associations with human atopic dermatitis the use of multiple dog breeds from various locations limits detection of gene associations in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and immunopathology*. El Sevier, 2010. Volume 138. Issue 3: 193-197.
11. **Ferrer L.** *Canine Atopic Dermatitis: Evidence Based Dermatology*. 2005.
12. **Santoro D.** Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*, 2015. 26: 84-e25.

13. **Machicote G.** "Dermatología canina y felina" Manuales clínicos por especialidades. Servet, 2011.
14. **Willemse T.** Atopic Dermatitis in dogs: Current Diagnostic Criteria. Tijdschr Diergeneeskd, 1988.
15. **Favrot C.** Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. 2015.
16. **Favrot C.** A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 2010. 21, p23-31.
17. **Olivry T.** Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 2010. 21, 233-248.
18. **Olivry T.** Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research*, 2015. 11:210.
19. **Loflath A, von Voigts-Rhetz A y Jaeger K.** The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus - a double-blinded, randomized, placebocontrolled study. *Veterinary Dermatology*, 2007. 18: 427-31.
20. **DeBoer D, Schafer J y Salsbury C.** Multiple-center study of reduced-concentration triamcinolone topical solution for the treatment of dogs with known or suspected allergic pruritus. *American Journal of Veterinary Research*, 2002. 63: 408-13.
21. **Bryden S, Burrows A y Re'me C.** Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray (cortavance) for the management of pedal pruritus in atopic dogs: a pilot study (abstract). *Veterinary Dermatology*, 2008. 19:40.
22. **Nuttal T, Mueller R y Bensignor E.** Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 2009. 20:191-8.
23. **Olivry T, Foster A y Mueller R.** Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology*, 2010. 21:4-22.
24. **Gross T, Walder E y Ihrke P.** Subepidermal bullous dermatosis due to topical corticosteroid therapy in dogs. *Veterinary Dermatology*, 1997. 8:127-31.

25. **Kimura T y Doi K.** Dorsal skin reactions of hairless dogs to topical treatment with corticosteroids. *Toxicologic Pathology*, 1999. 27:528-35.
26. **Nam E.** Evaluation of the effect of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis. *Journal of Veterinary Science*, 2012. 13:187-91.
27. **Dell D.** Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: a long-term retrospective analysis. *Veterinary Dermatology*, 2012. 23:228-e47.
28. **Eichenseer M, Johansen C y Mueller R.** Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Veterinary Record*, 2013. 173:423-6.
29. **Olivry T, DeBoer D y Prelaud P.** Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology*, 2007. 18:390.
30. **Olivry T y Bizikova P.** A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology*, 2010. 21:31-40.
31. **Gill C, y otros.** House dust and storage mite contamination of dry dog food stored in open bags and sealed boxes in 10 domestic households. *Veterinary Dermatology*, 2011. 92: 219-24.
32. **Hibberson C y Vogelnest L.** Storage mite contamination of commercial dry dog food in south-eastern Australia. *Australian Veterinary Journal*, 2014. 92:219-24.
33. **Sousa C y Halliwell R.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XI): the relationship between arthropod hypersensitivity and atopic dermatitis in the dog. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001. 81:233-8.
34. **Hillier A y DeBoer D.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001. 81:289-304.
35. **DeBoer D y Hillier A.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based "allergy" tests. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001. 81:277-87.

36. **Hill P y DeBoer D.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001. 81: 159-68.
37. **DeBoer D y Marsella R.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001. 81: 239-50.
38. **Marsh K, Ruedisueli F y Coe S.** Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Veterinary Dermatology*, 2000. 11:277-84.
39. **Roudebush P, Bloom P y Jewell D.** Consumption of essential fatty acids in selected commercial dog foods compared to dietary supplementation. *AAVD & ACVD*, 1997.
40. **Roudebush P.** Consumption of essential fatty acids in selected commercial dog foods compared to dietary supplementation: an update. *AAVD & ACVD*, 2001.
41. **Olivry T, Marsella R y Hillier A.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective?. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001.81:347-62.
42. **Popa I.** The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2012. 37:665-71.
43. **Piekutowska A.** Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 2008. 138:197-203.
44. **Marsella R.** Investigations on the effects of a topical ceramides-containing emulsion (Allerderm Spot on) on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis: a double-blinded randomized controlled study. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2013. 11:110-6.
45. **Popa I.** Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Veterinary Research Communications*, 2011.35:501-9.
46. **Bensignor E y Olivry T.** Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 2005. 16:52-60.

47. **Marsella R, Nicklin C y Saglio S.** Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology*, 2004. 15:294-303.
48. **Steffan J, Favrot C y Mueller R.** A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 2006. 17:3-16.
49. **Iwasaki T y Hasegawa A.** A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon-gamma (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control. *Veterinary Dermatology*, 2006. 17: 195-200.
50. **Yasukawa K, Saito S y Kubo T.** Low-dose recombinant canine interferon-gamma for treatment of canine atopic dermatitis: an open randomized comparative trial of two doses. *Veterinary Dermatology*, 2010. 21:41-8.
51. **Carlotti D, Madiot G y Ducret J.** Use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis (abstract). *Veterinary Dermatology*, 2004. 15:32.
52. **Carlotti D, Boulet M y Ducret J.** The use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis: a double-blinded controlled study. *Veterinary Dermatology*, 2009. 20:405-11.
53. **Litzlbauer P, Weber K y Mueller R.** Oral and subcutaneous therapy of canine atopic dermatitis with recombinant feline interferon omega. 2014. 66:54-9.
54. **Bizikova P, Papich M y Olivry T.** Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 2008. 19:348-57.
55. **De Vos C, Maleux M y Baltes E.** Inhibition of histamine and allergen skin wheal by cetirizine in four animal species. *Annals of Allergy*, 1987. 59:278-82.
56. **Ewert G y Daems T.** Traitement de la dermatite atopique canine par un copolymere d'acides gras: une etude clinique comparative en double aveugle. s.l.: *Pratique Medicale et Chirurgicale De l'Animal de Compagnie*, 2001. 36:401-8.
57. **Berth-Jones J, Damstra R y Golsch S.** Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomized, double blind, parallel group study. *British Medical Journal*, 2003. 326:1367-70.

58. **Paller A, Eichenfield L y Kirsner R.** Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics*, 2008. 122:e1210-8.
59. **Lourenço-Martins A.** Long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with a 0.0584% hydrocortisone aceponate sprat (Cortavance) used on two consecutive days each week. *Veterinary Dermatology*, 2012. 23 Suppl 1:39 (abstract).
60. **Bousquet J, Lockey R y Malling H.** Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998. 102:558-62.
61. **Olivry T, DeBoer D y Griffin C.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001. 81:143-6.
62. **Griffin C y Hillier A.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001. 81:363-84.
63. **Loewenstein C y Mueller R.** A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Veterinary Dermatology*, 2009. 20:84-98.
64. **Moran N.** Incyte comes of age with JAK inhibitor approval. *Nature Biotechnology*, 2012. 30:3-5.
65. **Tanaka Y, Suzuki M y Nakamura H.** Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Research*, 2011. 63:1150-8.
66. **Boy M, Wang C y Wilkinson B.** Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009. 129:2299-302.
67. **Papp K, Menter A y Strober B.** Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus Kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *British Journal of Dermatology*, 2012. 167:668-77.
68. **Jabbari A, Dai Z y Xing L.** Reversal of long-standing alopecia areata in CH3/HeJ mice using topical JAK inhibitors. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013. 133 (suppl 1):S38 (abstract).
69. **Van Kester S y Out-Luiting J.** Cucurbitacin I inhibits Stat3 and induces apoptosis in Sezary cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 2008. 128:1691-5.

70. **Cosgrove S, Wren J y Cleaver D.** Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 2013. 24:479-e114.

71. **Gadeyne C.** Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology*, 2014. 25:512-8.e86.

72. **Nishio H, Matsui K y Tsuji.** Immunolocalisation of the Janus Kinases (JAK)-signal transducers and activators of transcription (STAT) pathwat in human epidermis. *Journal of Anatomy*, 2001.