



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT	
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 Qué es la dermatitis atópica canina y cómo se presenta.....	5
2.2 Diagnóstico de la dermatitis atópica canina	6
2.3 Tratamiento actual de la dermatitis atópica canina	7
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	10
4. METODOLOGÍA.....	11
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	12
5.1 ¿QUÉ ES UN ANTICUERPO MONOCLONAL?	12
5.1.1 ¿Por qué desarrollar Anticuerpos terapéuticos?.....	13
5.1.2 ¿Cómo se producen los Anticuerpos monoclonales?.....	13
5.2 TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES: CUÁLES SON SUS APLICACIONES	14
5.3 USO DE LA TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN DERMATITIS ATÓPICA CANINA	16
5.3.1 IL-31 EN LA PATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA.....	16
5.3.2 IL-31 EN LA ETIOPATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA	18

5.3.3	ANTICUERPOS MONOCLONALES: LA NUEVA ERA EN TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA.	19
5.3.4	ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE ANTICUERPOS MONOCLONALES Y LAS MOLÉCULAS TRADICIONALMENTE EMPLEADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA	23
6.	CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	28
7.	VALORACIÓN PERSONAL	30
8.	BIBLIOGRAFÍA	31

1. RESUMEN / ABSTRACT

1.1 RESUMEN

Dentro de las patologías dermatológicas más importantes en la especie canina destaca la dermatitis atópica. La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad alérgica, inflamatoria y con una fuerte predisposición genética en algunas razas de perro, cuyo síntoma principal es el prurito. El diagnóstico de la DAC es principalmente clínico y se basa en la presencia de una serie de aspectos clínicos característicos (Criterios de Favrot) junto con la exclusión de otras enfermedades pruriginosas. Existen unas recomendaciones internacionales para el tratamiento de los perros con dermatitis atópica. El enfoque terapéutico tradicional es distinto para los casos agudos y crónicos, pero en ambos se basa en identificar y evitar en la medida de lo posible los factores desencadenantes, mantener la integridad de la barrera cutánea y administrar sustancias antipruriginosas que ayuden a controlar los signos clínicos, como los glucocorticoides, la ciclosporina y el oclacitinib. Este tratamiento combinado suele ser necesario de por vida, lo que incrementa el riesgo de aparición de efectos secundarios, graves en algunas ocasiones, y que reducen la calidad de vida de los pacientes.

Es por esto que en los últimos años, numerosas investigaciones se han centrado en la búsqueda de fármacos eficaces y más seguros para el control de los signos clínicos de la DAC. Recientemente, la terapia con anticuerpos monoclonales se está empleando dentro del manejo terapéutico en perros atópicos con un alto margen de seguridad. Concretamente, un anticuerpo monoclonal (lokivetmab) ha sido comercializado con este fin. Su mecanismo de acción se basa en bloquear la IL-31, una interleuquina que ha demostrado tener un papel esencial en el desarrollo del prurito en la DAC.

Los objetivos de este trabajo son, por un lado, realizar una revisión bibliográfica sobre el desarrollo y características de los anticuerpos monoclonales y su aplicación específica dentro de la terapia de pacientes con DAC; y por otro lado, con la información recopilada, tratar de establecer las indicaciones para el uso de la terapia con anticuerpos monoclonales en los pacientes caninos con dermatitis atópica diagnosticados en el Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de Zaragoza (HVZ).

1.2 ABSTRACT

Among the most important dermatological pathologies in the canine species, atopic dermatitis stands out. Canine atopic dermatitis (CAD) is an allergic and inflammatory disease, with a strong genetic predisposition in some breeds of dogs. Pruritus is the main symptom of this condition. The diagnosis of CAD is mainly clinical and it's based on the presence of some characteristic clinical aspects (Favrot's criteria) along with the exclusion of other pruritic diseases. There are some international recommendations for the treatment of dogs with atopic dermatitis. The traditional therapeutic approach is different for acute and chronic cases, but both are based on identifying and avoiding, as far as possible, the triggering factors, maintaining the integrity of the skin barrier and administering antipruritic substances that help to control the clinical signs, such as glucocorticoids, cyclosporine and oclacitinib. Life-long treatment is usually required to control the symptoms, increasing the risk of development of side effects, that may be serious in some cases, and reducing the quality of life of patients.

That is why numerous investigations have focused on the search for effective and safer drugs for the control of clinical signs of CAD in the last few years. Recently, the monoclonal antibody therapy is being used in the therapeutic management of atopic dogs with a high margin of safety. A monoclonal antibody (lokivetmab) has been specifically marketed for this purpose. Its mechanism of action is based on blocking the IL-31, an interleukin that has shown to play an essential role in the development of pruritus in the CAD.

The aims of this work are, on the one hand, to conduct a literature review on the development and characteristics of monoclonal antibodies and their specific application in the therapy of patients with CAD; and on the other hand, with the information collected, try to establish the indications for the use of monoclonal antibody therapy in canine patients with atopic dermatitis diagnosed in the Dermatology Service of the Veterinary Hospital of Zaragoza (HVZ).

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Qué es la dermatitis atópica canina (DAC) y cómo se presenta

La dermatitis atópica canina (DAC) es una de las enfermedades cutáneas de mayor prevalencia en el perro afectando entre un 10% y un 15% de la población canina¹.

La DAC se define como una enfermedad cutánea, alérgica, pruriginosa, inflamatoria, en la que el individuo tiene una predisposición genética a sintetizar inmunoglobulinas (tipo Ig E) de forma exagerada contra alérgenos ambientales (ácaros de polvo, pulgas u otras picaduras de insectos).

Se describen dos formas: intrínseca o extrínseca. En las formas extrínsecas de la DAC los anticuerpos IgE que se producen frente a alérgenos ambientales son fácilmente detectables en el animal mediante pruebas serológicas. Sin embargo, en las formas intrínsecas estas pruebas son negativas y se postula que en estos animales la alteración estructural de la barrera cutánea que permite una penetración del alérgeno y el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria local podría tener un papel más importante en la etiopatogenia de esta enfermedad².

El principal signo clínico de la DAC es el prurito y en la primera etapa puede haber cierta evidencia de inflamación con el posterior desarrollo de máculas y pápulas eritematosas. La distribución lesional de la DAC es predominantemente ventral y facial. También es cierto que es típico que la zona de flexión de las extremidades también se vea involucrada. Esta distribución se relaciona con la ruta de acceso del alérgeno, principalmente percutánea.

La otitis bilateral crónica es un problema muy común en perros con DAC, especialmente en algunas razas como: Cocker, Retriever Labrador, Pastor Alemán, Bóxer, etc.

Hay cierta controversia acerca de la afección de otros sistemas. Algunos animales parecen tener signos similares a la “fiebre del heno” de las personas y se ha resaltado también la importancia de la conjuntivitis alérgica. Por último, se ha propuesto la existencia de tráqueobronquitis alérgica relacionada con DAC, pero se necesitan estudios más concluyentes⁵.

Como complicaciones secundarias al prurito podemos observar lesiones por auto-trauma, pérdida de pelo y desarrollo de dermatosis seborreicas. En las formas crónicas es frecuente que aparezcan áreas de hiperpigmentación, liquenificación y alopecia. La otitis crónica puede conducir a una hipertrofia y estrechamiento del canal, que puede llegar a obstruirse en gran medida por la proliferación de tejido.

Con el paso del tiempo aparecen con frecuencia los sobrecrecimientos y/o infecciones secundarias de comensales habituales como las bacterias y levaduras que complican el cuadro. La

bacteria que más frecuentemente se asocia a sobrecrecimiento en la DAC es el *Staphylococcus intermedius*, pudiendo producir desde sobrecrecimientos bacterianos (BOG) o foliculitis bacterianas, hasta piodermas profundas difíciles de controlar. El sobrecrecimiento por levaduras (*Malassezia pachydermatis*) puede desencadenar desde una dermatitis seborreica hasta una hipersensibilidad a la *Malassezia*³.

2.2 Diagnóstico de la dermatitis atópica canina

Se han realizado numerosos esfuerzos sin éxito por conseguir una prueba diagnóstica laboratorial “Gold-Estándar”, que fuera capaz por sí sola de diagnosticar la DAC. Actualmente, el diagnóstico sigue siendo principalmente clínico y se basa en la presencia de una historia clínica y signos clínicos compatibles además de la exclusión de otras enfermedades pruriginosas⁴.

A lo largo de los años se ha tratado de caracterizar la presentación clínica de la DAC, estudiando la sensibilidad y especificidad diagnóstica de diversos criterios clínicos. Willemse y sus compañeros establecieron el primer documento proponiendo criterios específicos útiles para el diagnóstico de DAC, que más tarde fue modificado por Prelaud y su grupo de trabajo.⁵ La última actualización fue propuesta por Claude Favrot, que es la que se utiliza hoy en día. Favrot estableció las siguientes indicaciones características de esta enfermedad:

- Inicio de los signos clínicos antes de los 3 años
- Perro que vive principalmente en interiores
- Prurito que responde a corticoides
- Infecciones crónicas o recurrentes por levaduras
- Prurito podal de extremidades anteriores
- Afección de los pabellones auriculares
- Márgen de los pabellones no afectado
- Área lumbosacra dorsal no afectada

Si un paciente cumple como mínimo 5 de estos criterios podremos diagnosticar la enfermedad con un 85% de sensibilidad y un 80% de especificidad^{5,6}.

La detección de IgE específica de alérgeno se considera un criterio menor, las pruebas de alergia para detectar IgE alérgeno-específica, tanto serológicas como intradérmicas, no pueden usarse con fines diagnósticos ya que no tienen una gran capacidad para discriminar entre pacientes normales y atópicos. Estas pruebas de alergia se usan para identificar alérgenos para incluirlos en la inmunoterapia alergenoespecífica una vez que se ha realizado un diagnóstico clínico de DAC.

Según lo anteriormente expuesto, una vez que el paciente es sospechoso de padecer una DAC, se debe hacer un diagnóstico de exclusión, descartando la existencia de otras enfermedades que también pueden causar prurito, y que en algunas ocasiones pueden estar de forma concomitante como las infecciones bacterianas o por levaduras y la alergia alimentaria o la hipersensibilidad a la picadura de insectos.

2.3 Tratamiento actual de la dermatitis atópica canina

El Grupo de Trabajo Internacional sobre Dermatitis Atópica Canina (ITFCAD), ahora Comité de Enfermedades Alérgicas en Animales (ICADA), publicó la primera guía en la que se recogen las recomendaciones para el manejo terapéutico de la DAC⁷.

El objetivo fundamental en el tratamiento de la DAC es conseguir su curación. Para ello, se realizó un ensayo de campo doble ciego que evaluó el uso de la inmunoterapia alérgeno específica (ITEA) en el tratamiento de la DAC, demostrando que ésta es efectiva y segura en dicho tratamiento. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia clínica de ITEA subcutánea que contiene hasta 5 aeroalérgenos y como mínimo *Dermatophagoides farinae* con un placebo. De este modo, se pudo comprobar que ITEA subcutánea alivia los signos clínicos de la dermatitis atópica no estacional en perros sensibilizados como mínimo con *Dermatophagoides farinae*⁸. El principal inconveniente de esta terapia es la necesidad de identificar los alérgenos implicados en la reacción alérgica del paciente para después fabricar una vacuna de la alergia personalizada, lo que denominamos terapia de hiposensibilización, que consiga controlar los síntomas. Cuando esto no es posible, es necesario instaurar una terapia con el objetivo de controlar los síntomas a largo plazo, especialmente el prurito, con sustancias como glucocorticoides, ciclosporina y oclacitinib, no exentas de efectos secundarios.

Las directrices que se recomiendan según estas guías⁷ diferencian entre un enfoque terapéutico a corto plazo para los casos con brotes clínicos agudos y otro enfoque para los casos crónicos en los que sea necesario conseguir un control a largo plazo de la enfermedad.

Tratamiento de la presentación aguda

El primer paso es identificar y tratar las causas desencadenantes del brote como pueden ser alérgenos ambientales (ácaros de polvo domésticos, polen...). Se evalúa también en este primer paso el uso de terapias antimicrobianas.

El siguiente punto consiste en mejorar la piel, con la restauración y mantenimiento de la barrera cutánea. Para ello, se pueden hacer baños con champús no irritantes y emolientes.

Por último para tratar un brote de DAC se deberá reducir el prurito y las lesiones de la piel con agentes farmacológicos.

Estos agentes pueden ser glucocorticoides como la hidrocortisona a corto plazo, intentando evitar la atrofia de la piel inducida por el uso crónico de esteroides. Vía oral se pueden administrar terapias cortas de glucocorticoides (prednisolona, prednisona, metil prednisolona) pero no se recomienda su uso a largo plazo. También se puede utilizar el oclacitnib, un inhibidor de la interleuquina 31, que interfiere en la transmisión del prurito.

También se han probado antihistamínicos y ácidos grasos esenciales, todos ellos con poco o ningún beneficio.

Tratamiento de las presentaciones crónicas

Al igual que en el primer caso, el tratamiento a largo plazo comienza identificando y tratando de evitar los factores desencadenantes del cuadro clínico.

En estos casos, el principal objetivo sería, como hemos comentado anteriormente, identificar los alérgenos ambientales para poder fabricar una terapia de hiposensibilización a medida del paciente y tratar de modular la respuesta inmune del mismo.

Previamente, es muy importante identificar si existe algún otro alérgeno implicado que podemos controlar por lo que se deben realizar ensayos dietéticos (restricción-provocación) para descartar la presencia de una alergia alimentaria concomitante (sobre todo en presentaciones crónicas no estacionales) y un control de pulgas estricto para descartar una hipersensibilidad a la picadura de insectos.

Si después de todo esto, el paciente sigue con síntomas, se realizan las pruebas serológicas intradérmicas y/o test serológicos de IgE alergenoespecíficos para identificar qué alérgenos ambientales están implicados. Una vez detectados, un laboratorio fabrica una vacuna individualizada para instaurar la terapia de hiposensibilización para este paciente, que consiste en la inoculación de cantidades crecientes de alérgeno en periodos de tiempo cada vez más largos. Se recomienda mantener esta terapia durante al menos tres años. Según un reciente estudio, en el 70-75% de los casos es posible observar una mejoría en el paciente, bien sea porque desaparecen los síntomas, o bien porque se reducen la gravedad o frecuencia de aparición de los signos clínicos⁸.

En algunos casos, de forma sinérgica también pueden tomarse medidas de control ambientales, como por ejemplo, en la alergia a los ácaros de polvo, se pueden aplicar sprays acaricidas en el hogar para reducir el número de ácaros en el ambiente.

Se debe evaluar también la terapia antimicrobiana y por último, investigar acerca de la relevancia de otros factores (medio ambiente, humedad, educación del propietario...).

El segundo paso es mejorar la función de la barrera cutánea de la piel, con el cuidado y la higiene de la capa, haciendo baños con champú no irritante como en DAC aguda, pero en este caso se pueden aplicar suplementos de ácidos grasos esenciales.

Por último, es necesario reducir el prurito y lesiones de la piel con agentes farmacológicos.

No se recomienda la administración de glucocorticoides a largo plazo porque aumenta el riesgo de sufrir inmunosupresión (en concreto, hay riesgo de padecer infecciones urinarias), pancreatitis, enfermedad de Cushing, diabetes y otros efectos secundarios graves.

Hoy en día para el control crónico de la enfermedad se admite la administración oral continuada de ciclosporina y oclacitinib. Ambos no carecen de efectos secundarios, por ejemplo, la ciclosporina puede producir vómitos, diarrea e hiperplasia vaginal y el oclacitinib puede tener como efectos secundarios diarrea, vómitos, anorexia, nuevos bultos cutáneos o subcutáneos, letargia y polidipsia.

Anecdóticamente, se han probado también inmunomoduladores bioterapéuticos como el tratamiento con interferones recombinantes pero los resultados han sido variables. Se requieren más ensayos para recomendar su uso.

El tratamiento para el control de prurito que he explicado, tanto para los casos agudos como los crónicos, es únicamente sintomático y no etiológico. Por tanto, en los casos en los que no se puede realizar una terapia de hiposensibilización y se debe tratar al animal durante toda su vida, es fundamental tratar de minimizar los riesgos secundarios existentes al administrar estos fármacos.⁹

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La DAC es la patología que se diagnostica con más frecuencia en las consultas de dermatología y también una de las enfermedades con un tratamiento más complejo. Por su etiología multifactorial se requiere un tratamiento combinado e individualizado que controle distintos aspectos para conseguir una mejoría clínica en el paciente. La ITEA es el único tratamiento que ha demostrado ser capaz de curar a un perro con DAC, sin embargo ésta no siempre puede llevarse a cabo, ya sea bien porque no se llegan a detectar los alérgenos implicados (pruebas serológicas/intradérmicas negativas) o bien porque la edad del paciente lo desaconseja (animales con edades avanzadas). Además, aunque se ha demostrado que el 75% de los perros con DAC responden a la inmunoterapia hay un porcentaje de perros que no lo hacen y deben recurrir a tratamientos de por vida para el control de los síntomas, especialmente del prurito¹⁰.

Tradicionalmente, se han utilizado sustancias como los corticoides o la ciclosporina para el control de los síntomas a corto y largo plazo de la DAC, sin embargo, estas sustancias están asociadas a efectos secundarios graves como alteraciones gastrointestinales e inmunosupresión.

Como resultado de la búsqueda de fármacos eficaces pero con el mínimo riesgo de efectos secundarios para el tratamiento de la DAC, en los últimos cinco años se han realizado investigaciones basadas en la terapia con anticuerpos monoclonales (mAbs) siguiendo la línea que se está desarrollando actualmente en medicina humana. Diversos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de la terapia con mAbs en el control del prurito de personas con dermatitis atópica. alguna de estas sustancias ha sido objeto de investigación en el perro, como el lokivetmab, un mAb caninizado que ha sido lanzado al mercado muy recientemente para el tratamiento de la DAC⁴. De esta manera, se ha abierto un nuevo campo también en medicina veterinaria para el tratamiento de esta enfermedad, dando lugar a avances que nos pueden ofrecer múltiples beneficios ya que los mAbs son muy específicos en su acción y por ello muy seguros.

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son:

1. Investigar acerca del origen de esta novedosa terapia con anticuerpos monoclonales, así como determinar cómo pueden afectar estos avances al presente y al futuro de los perros con dermatitis atópica.
2. Establecer las indicaciones para instaurar el tratamiento con anticuerpos monoclonales en los perros con DAC que se atiendan en el Servicio de Dermatología del HVZ.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de esta investigación documental, he recopilado información sobre el tema consultando diversas fuentes como artículos científicos, revistas, trabajos académicos y conferencias científicas.

Al ser un tema muy novedoso, al comienzo fue difícil encontrar información amplia y fiable. Por ejemplo, en los libros no pude hallar información reciente y tuve que indagar detalladamente para conseguir material actualizado.

Investigando en diversos medios y buscando los de mayor relevancia y calidad, me informé detenidamente de este tema y de otros relacionados para después poder establecer una relación entre las diversas fuentes, analizar y comparar cada una de ellas.

Finalmente, con toda la información obtenida pude aprender acerca del tema para cumplir con los objetivos del trabajo y desarrollar las conclusiones. Todo ello, me ha sido realmente interesante y útil para lograr comprender qué es la terapia con anticuerpos monoclonales y cómo se aplica para el tratamiento del prurito en perros con DAC.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1 ¿QUÉ ES UN ANTICUERPO MONOCLONAL?

Los anticuerpos son proteínas en forma de Y producidas por células B maduras (células plasmáticas), que se encuentran en sangre y otros tejidos.

Estas proteínas son utilizadas por el sistema inmune para identificar y neutralizar sustancias extrañas. Su estructura se basa en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, con una zona constante y una variable, en esta segunda zona es donde se encuentra la zona de unión al antígeno con la región determinante de la complementariedad, de esta forma se consigue una alta especificidad¹¹.

Los mAbs son macromoléculas complejas de alto peso molecular que se desarrollan gracias a la utilización de tecnología ADN recombinante.

Se caracterizan por tener un objetivo específico maximizando de esta manera la eficacia y minimizando los posibles efectos secundarios. Sólo interactúan extracelularmente y no intracelularmente y además, son degradados por el catabolismo normal de proteínas a aminoácidos, con efectos renales o hepáticos mínimos.

Un mAb es capaz de imitar la respuesta inmune natural del organismo ya que ésta es policlonal, es decir, participan miles de anticuerpos producidos por varias células plasmáticas que se dirigen a diferentes componentes del antígeno diana. Los mAbs terapéuticos son similares a los producidos por una sola célula plasmática y se dirigen únicamente a un epítipo en el antígeno diana¹².

Hay principalmente tres mecanismos de acción de los mAbs terapéuticos, imitando los mecanismos de acción de los anticuerpos producidos por el organismo:

1. Pueden interactuar con los objetivos circulantes solubles como las citoquinas, evitando que se unan a su receptor activando los tejidos diana.
2. Pueden unirse a un receptor concreto en la superficie de la célula bloqueando su activación.
3. Pueden unirse a un objetivo en un virus o célula cancerosa y activar la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente del complemento y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos.

Es importante tener en cuenta que las dianas moleculares para mAbs terapéuticos deben estar de alguna manera involucradas en la enfermedad y no tener vías redundantes que compensen el bloqueo que se realiza. Para valorar el proceso debemos tener en cuenta la importancia de la molécula diana para funciones fisiológicas o inmunológicas normales, para intentar evitar la abolición de respuestas fisiológicas o inmunológicas importantes.

La forma de administración habitual de un mAb es mediante inyección subcutánea o intramuscular, no vía oral ya que se inactivan por digestión. A pesar de que su vida media aproximada son 21 días, cada mAb tiene su vida media específica, ya que en ella influyen su concentración, distribución de su objetivo, velocidad de eliminación y eliminación del objetivo¹².

5.1.1 ¿Por qué desarrollar Anticuerpos terapéuticos?

- Se dirigen a dianas a las que no es posible acceder con moléculas pequeñas.
- Son más selectivos y, por tanto, el número de efectos adversos es mucho menor.
- Emulan las interacciones celulares en el organismo
- La toxicidad por sobredosis es muy rara, una vez que la diana está saturada el exceso de anticuerpos no produce efectos biológicos.
- En general, la pauta de administración es menos frecuente que la de los productos tradicionales.
- Se pueden producir a escala industrial, garantizando su seguridad y eficacia¹¹

5.1.2 ¿Cómo se producen los Anticuerpos monoclonales?

El primer paso es la inmunización de ratones con la proteína que nos interesa para que formen anticuerpos frente a ella, las células B que se aíslan en el bazo tienen una alta producción de anticuerpos específicos para el antígeno indicado.

Se identifican las secuencias claves del ADN de la región determinante complementaria del ratón gracias a la ingeniería molecular, el área de unión específica del epítipo y anticuerpo se denomina CDR. Estas cadenas CDR ADN se injertan en las secuencias de marco de región variable del perro con anticuerpos IgG, para después caninizar el anticuerpo.

Los anticuerpos finalizados deben pasar un filtro de prueba para elegir el anticuerpo óptimo. Gracias a la ingeniería genética se optimizan las secuencias de ADN para incrementar la afinidad de unión, extender la vida media y disminuir la inmunopatogenicidad¹².

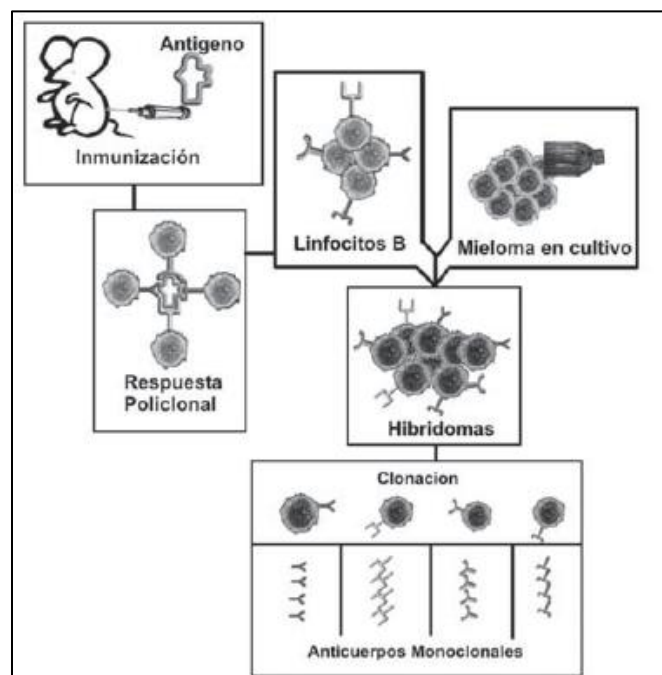


Figura 1. Producción de anticuerpos monoclonales por medio de la técnica de hibridación. (Olivry and Bainbridge, 2015)

5.2 TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES: CUÁLES SON SUS APLICACIONES

La terapia con mAbs entra dentro de la denominada Inmunoterapia, bioterapia o terapia biológica, que se basa en imitar la forma en la que la respuesta inmune normal del cuerpo combate las enfermedades o se protege de agentes extraños. Estas macromoléculas, que se están utilizando en medicina humana en la terapia dirigida contra enfermedades como la osteoartritis, las neoplasias y la dermatitis atópica, comienzan a tener un papel significativo también en medicina veterinaria.

Históricamente, en el siglo XVIII Jenner descubrió que inoculando a personas susceptibles con el virus de la viruela bovina, éstas quedaban protegidas de la viruela humana (aunque en esta época todavía no se conocían los anticuerpos). Esto llevó a la síntesis de las primeras vacunas por Louis Pasteur a finales del siglo XIX. En esta misma época, comenzó el uso de anticuerpos para tratar enfermedades, se utilizó el suero de animales inmunizados contra la difteria para tratar a cerdos infectados. Este gran avance fue de forma rudimentaria, con anticuerpos policlonales.

A principios del siglo XX, se confirmó que la protección proviene de los anticuerpos y se descubre que son proteínas. En los años 40 Linus Pauling estudió la estructura de estas proteínas identificando así su especificidad.¹¹

En referencia principalmente a medicina humana, durante la década 1980-89, los mAbs murinos fueron una gran promesa para revolucionar el tratamiento de numerosas enfermedades, debido a su gran especificidad y homogeneidad. Sin embargo, las primeras aplicaciones terapéuticas mostraron como limitación el desarrollo de respuesta inmune contra secuencias de las regiones constantes de los mAbs murinos por los pacientes tratados. Esta reacción conocida como *HAMA* (*Human anti-mouse antibodies*) tiene efectos patogénicos y aumenta con la administración de dosis repetidas. Con el objetivo de superar esta respuesta *HAMA*, mediante la tecnología de ADN recombinante se modelaron mAbs que tuvieran mayor proporción de proteína humana en su estructura. Esto permitió el desarrollo de anticuerpos monoclonales completamente humanos o *fully human* (fhAb)¹³.

A finales del siglo XX, se sintetizan los primeros mAbs dando lugar a un importantísimo avance. A partir de los años 90, se modifican buscando prolongar su vida media, mejorar su afinidad y reducir su inmunotoxicidad, aprobándose los primeros mAbs para su aplicación en medicina humana, existiendo hoy en día, a nivel europeo, aproximadamente 30 tipos diferentes para su uso en distintas patologías¹¹.

Los nuevos descubrimientos, junto con el progreso científico y el desarrollo tecnológico, han servido de base para el desarrollo de mAbs que, hoy en día, están autorizados y comercializados para el beneficio de la sociedad¹⁴.

Respecto al futuro en medicina veterinaria, gracias a nuevas técnicas de biología molecular e ingeniería genética se ha dado lugar a la producción de mAbs no sólo humanos, sino también caninizados¹⁴. Hay potenciales terapias biológicas con anticuerpos monoclonales que pueden ser muy útiles no sólo para dermatitis atópica sino también para dolor en osteoartritis, oncología, enfermedad renal crónica o patologías cardíacas¹¹.

Algunos de los campos en los que se está investigando el uso de mAbs terapéuticos en medicina de pequeños animales son:

- Enfermedades alérgicas: Como sería el caso de perros y gatos con dermatitis atópica o con alergias alimentarias. En este caso los anticuerpos inhiben la producción de IgE a través de sus citoquinas promotoras o sus receptores.
- Artritis: En el tratamiento de pequeños animales con esta enfermedad, los mAbs terapéuticos que inhiben citoquinas proinflamatorias tales como TNF-alfa, IL-1, NGF, etc. o sus receptores pueden resultar beneficiosos.

- Enfermedades autoinmunes: Los anticuerpos que se dirigen a proteínas de superficie de los linfocitos B pueden dar lugar a una disminución de la producción de autoanticuerpos en estos animales. Ejemplos de este tipo de enfermedades en los que se podría emplear terapia con mAbs son la anemia hemolítica, miastenia gravis o pénfigo.
- Neoplasias: Se estudia la utilidad de esta terapia con mAbs dirigidos a los linfocitos B. Por ejemplo, Rituximab es un mAb que se emplea en medicina humana para el tratamiento del linfoma de Hodgkin¹².

5.3 USO DE LA TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA

5.3.1 IL-31 EN LA PATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Se ha revelado la existencia de diversas sustancias relacionadas con el prurito en la dermatitis atópica en humanos como el péptido natriurético, la sustancia P, etc. Investigaciones en la última década destacan la relevante función de la interleuquina 31 (IL-31) en la transmisión de la sensación de prurito. En medicina veterinaria, los avances para el tratamiento del prurito en perros con dermatitis atópica se basan en el descubrimiento del rol crítico de esta citoquina. La IL-31 es una citoquina identificada recientemente dentro de la familia de citoquinas gp130/IL-6, se produce principalmente por células Th2 y también por mastocitos en respuesta a péptidos microbianos. La IL-31 liberada se une al receptor de IL-31, compuesto por el receptor de IL-31 A (IL-31RA) y el receptor de oncostatina M (OSMR), en los nervios sensoriales.¹⁵

Entre los diversos pruritógenos endógenos y exógenos, esta citoquina tiene un papel crítico en el prurito y por tanto, en las consecuencias que este provoca. La expresión de IL-31 y su receptor específico no sólo aumenta en la piel sino también en la sangre de los pacientes con dermatitis atópica.

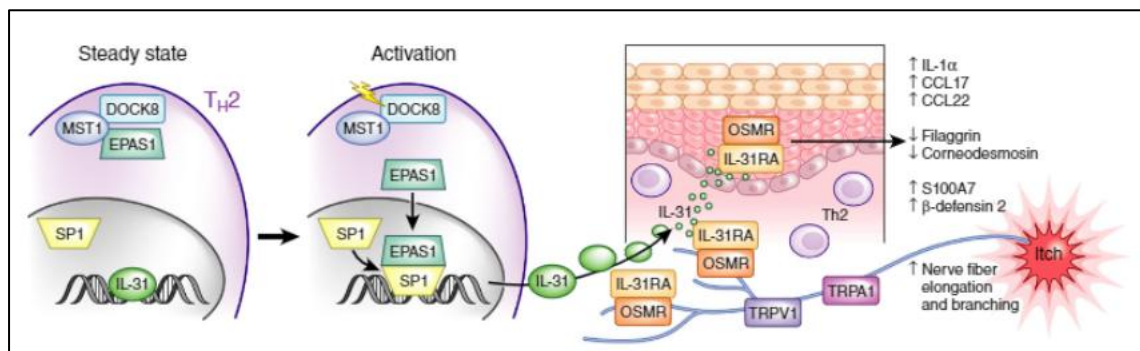


Figura 2. Producción y función de IL-31, relación de esta citoquina con las distintas moléculas implicadas en el prurito de la dermatitis atópica (Furue and Yamamura, 2017)

Cuando la IL-31 es liberada se une a su receptor (compuesto como ya hemos dicho anteriormente por IL-31RA y OSMR) en los nervios sensoriales e induce la sensación de prurito (Figura 2). Esta citoquina también facilita el alargamiento y la ramificación de los nervios sensoriales y los queratinocitos epidérmicos también expresan IL-31RA funcional y OSMR¹⁶.

Los primeros ensayos que permitieron aislar y reconocer esta citoquina se realizaron en medicina humana. En uno de estos estudios, se investigó el papel de la IL-31 humana en prurito y enfermedades cutáneas no pruriginosas.

En los resultados de este ensayo se pudo detectar que la IL-31 se sobreexpresaba significativamente en dermatitis atópica pruriginosa en comparación con la inflamación de la piel psoriásica no pruriginosa. Los hallazgos mostraron un nuevo vínculo entre la colonización estafilocócica, el reclutamiento de células T y la inducción del prurito con pacientes atópicos, de esta forma, se mostraba el papel imprescindible de IL-31 en la transmisión de la sensación de prurito¹⁷.

Otros estudios en medicina humana han investigado también acerca de la importancia del péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B (BNP) y su relación con la IL-31. En un ensayo se describió un enlace funcional novedoso entre las células Th2 y los nervios sensoriales, a través de IL-31 y BNP. Las células Th2, las neuronas sensoriales, los queratinocitos y las células dendríticas liberan una red compleja de citoquinas y quimiocinas que establecen un medio local que favorece la inflamación de la piel en pacientes con dermatitis atópica. En este contexto, BNP actúa como un importante “centro de retransmisión” para circuitos centrales y periféricos del prurito facilitando la neuroinflamación. De esta manera, se ha demostrado que el BNP actúa a través de distintos mecanismos:

1. IL-31 modula las neuronas pruriceptivas induciendo rápidamente la liberación de BNP.
2. IL-31 aumenta la síntesis de BNP.
3. Los receptores BNP están regulados positivamente en pacientes con dermatitis atópica.
4. Las señales de BNP a través de sus receptores activan directamente quinasas intracelulares múltiples en la piel provocando la liberación de citoquinas proinflamatorias relacionadas con el prurito.

El estudio indica que BNP es un importante regulador de la neuroinflamación en la piel de pacientes con DA y nos explica por qué también se ha definido esta enfermedad como neurodermatitis.

Estos hallazgos proporcionan una nueva base para el desarrollo eficaz de terapias para la dermatitis atópica y posiblemente para otras enfermedades cutáneas¹⁹.

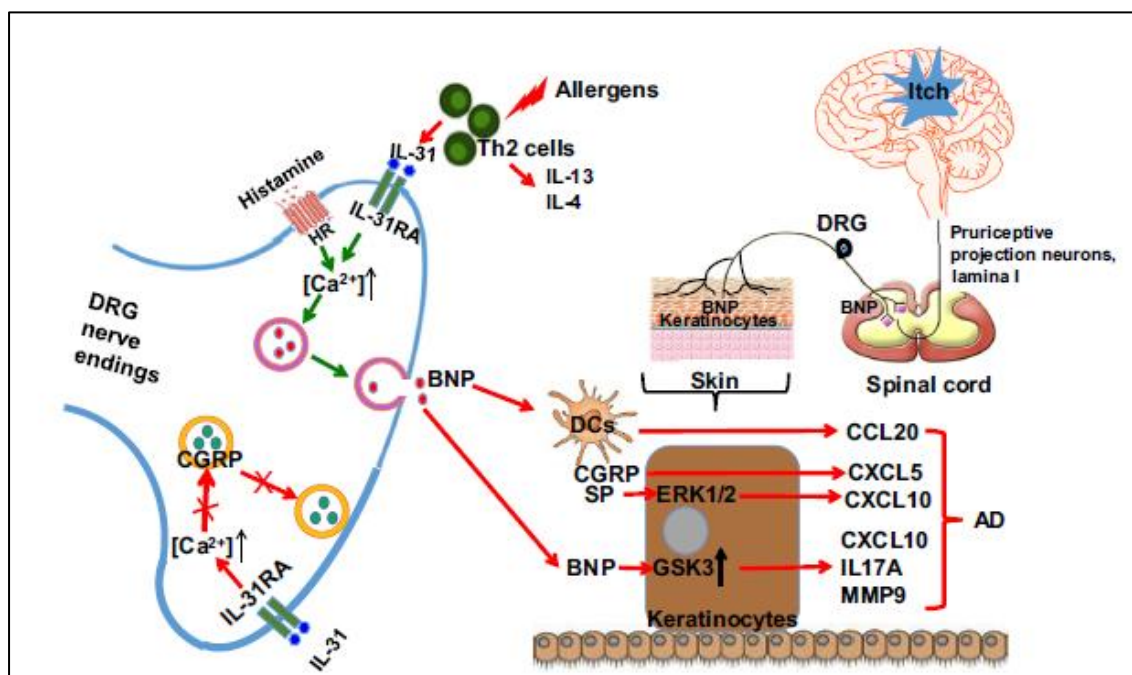


Figura 3. Diagrama esquemático que muestra el enlace de comunicación entre IL-31 y BNP. Inductores del prurito como IL-31 e histamina provocan la liberación de BNP contribuyendo al prurito central y periférico (Sonkoly, Muller and cols, 2006).

5.3.2. IL-31 EN LA ETIOPATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA

En medicina veterinaria, una de las investigaciones realizadas tenía como objetivo determinar su papel en el desarrollo del prurito canino y en la dermatitis atópica. Para ello, se utilizaron perros de laboratorio de raza Beagle de los cuales se obtuvieron muestras de suero y además también se tomaron estas mismas muestras en animales sanos y de otros con dermatitis atópica.

Se administró IL-31 a los perros de laboratorio por vías intravenosa, subcutánea e intradérmica y seguidamente se realizaron grabaciones en vídeo para cuantificar de esta manera el comportamiento de prurito. Asimismo, también se emplearon técnicas cuantitativas de inmunoensayo para medir los niveles de cIL-31 en el suero de estos animales.

Los perros que recibieron esta interleuquina, independientemente de la vía de administración, mostraban un comportamiento de prurito notablemente mayor que aquellos que había recibido placebo. La conclusión a la que se llegó a través de este experimento fue que la IL-31 canina produce comportamiento indicativo de prurito en perros, ya que se detectó en el suero de la mayoría de los animales con dermatitis atópica. Todo esto sugirió que esta citoquina tiene un papel muy importante en procesos alérgicos pruriginosos de la piel como es el caso de la DAC¹⁹.

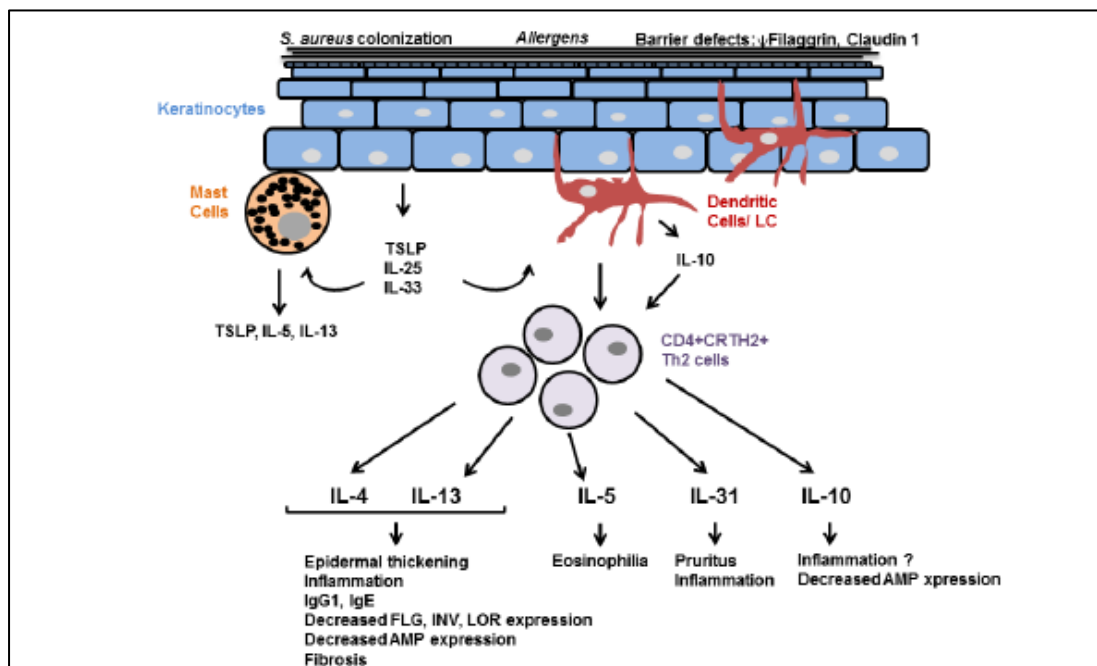


Figura 4. Representación esquemática de la función de las citoquinas Th2 en DA. Estas citoquinas tienen funciones únicas y solapadas como sensibilización, inflamación, disminución de la expresión de péptidos antimicrobianos y proteínas de barrera y prurito como en el caso de IL-31 (Machado, Téllez and Castaño, 2006).

Con el objetivo de conocer más acerca de dicha interleuquina, se realizó un estudio caracterizando un modelo de prurito inducido por IL-31 y valorando después las terapias tradicionales.

En este ensayo aleatorio, ciego y controlado con placebo se llegó a la conclusión, entre otras, de que IL-31 es una citoquina que se encuentra en el suero de perros con DAC y que puede inducir conductas de prurito en dichos animales.²⁰

5.3.3 ANTICUERPOS MONOCLONALES: LA NUEVA ERA EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA.

Ante la necesidad de una nueva terapia para perros atópicos que se dirigiese específicamente a IL-31, surgieron varios estudios buscando un mAb que fuera capaz de bloquear a esta citoquina, con eficacia y seguridad.

Así, el objetivo principal fue desarrollar una formulación que cumpliese los siguientes criterios:

- Eficaz, capaz de reducir el prurito
- Inyectable
- Duración de un mes
- Rápido, con mejora de las lesiones los primeros siete días.
- Seguro: Sin inducción a la inmunosupresión, no contraindicado con otros medicamentos o con enfermedades concomitantes y útil en todas las edades¹¹.

Diversas investigaciones y ensayos a lo largo de estos últimos cinco años han conducido a la aparición de Lokivetmab, el primer mAb terapéutico disponible en medicina veterinaria para el tratamiento de la DAC. Es un mAb caninizado, es decir, fabricado en gran medida con una secuencia IgG de perro, cuya función es unirse a la citoquina IL-31 antes de que se una a su receptor evitando de esta forma el efecto pruriginoso que esta citoquina produce. Su especificidad única hace que no pueda esperarse un amplio efecto antialérgico, sin embargo, debido a su estructura única de anticuerpo canino presenta una gran ventaja en términos de seguridad²¹.

Todos los mAbs se denominan de forma que indican su uso y especie, nuestro caso es el siguiente:

- Lo: Prefijo variable
- Ki: Dirigido a una interleuquina
- Vet: Para medicina veterinaria
- Mab: Utiliza anticuerpos monoclonales (Monoclonal AntiBodies)

Está caninizado, es decir, su uso es exclusivo para perros. Si es administrado en otra especie animal, el sistema inmune lo identificará como extraño y lo anulará, a pesar de que inicialmente puede existir un cierto efecto, más tarde será inútil.

Para llevar a cabo su acción, se inyecta vía subcutánea y se absorbe a través del sistema linfático para pasar a formar parte del pool endógeno de anticuerpos del organismo. Realmente, lo que añadimos al pool representa menos del 1% en comparación con el total de IgG séricas circulantes, y esto garantiza que no se produzcan interferencias. Como ya he comentado anteriormente, no difunde al interior de las células, sino que bloquea la IL-31 antes de su unión con el receptor²².

Se realizó un estudio de prueba en perros con DA y lokivetmab demostró reducir el prurito y sus lesiones asociadas, más tarde, se hizo un importante ensayo cuyo objetivo fue describir las dosis de respuesta de este mAb en un estudio doble ciego, al azar, controlado con placebo.

En dicho ensayo, participaron varios veterinarios clínicos y 211 perros que presentaban un historial de DAC crónica. A estos perros se les asignó al azar tratamientos con lokivetmab a

distintas dosis o placebo vía subcutánea. Se realizaba una evaluación de los valores de prurito por parte de los dueños con una escala análoga visual (VAS) en varios días. Por otra parte, los veterinarios también realizaron su evaluación según el índice de extensión y severidad de AD (CADESI-03).

Tanto en la valoración de los propietarios como en la de los clínicos, la mayor reducción del prurito se produjo gracias al tratamiento con lokivetmab a dosis de 2 mg/kg en comparación con el placebo. Por todo esto, se comprueba que lokivetmab redujo el prurito en comparación con el placebo durante como mínimo 1 mes. Con el aumento de la dosis también aumenta tanto el nivel como la duración de la respuesta²³.

En otro ensayo clínico, se evaluó la seguridad de lokivetmab en un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. Se realizó utilizando unos 245 perros con AD crónico que recibieron lokivetmab o placebo administrado por vía subcutánea, durante 28 días. Más tarde, los clínicos examinaron a los perros y recolectaron a los días 0, 28 y 42 muestras de sangre y orina para poder evaluar la inmunogenicidad y la patología clínica.

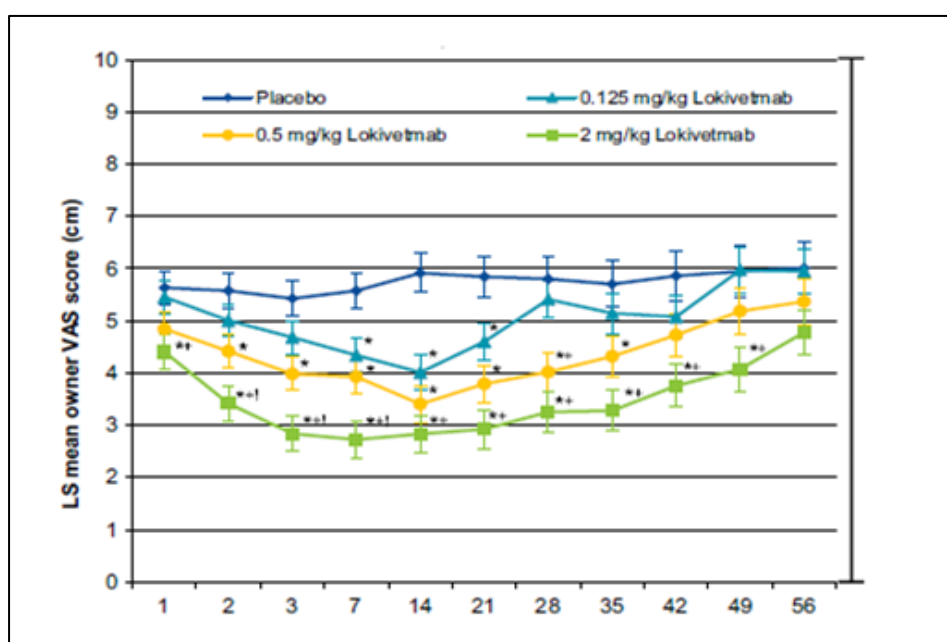


Figura 5. Evaluación de los propietarios según la escala análoga visual (VAS) de los resultados con placebo y con distintas dosis de lokivetmab

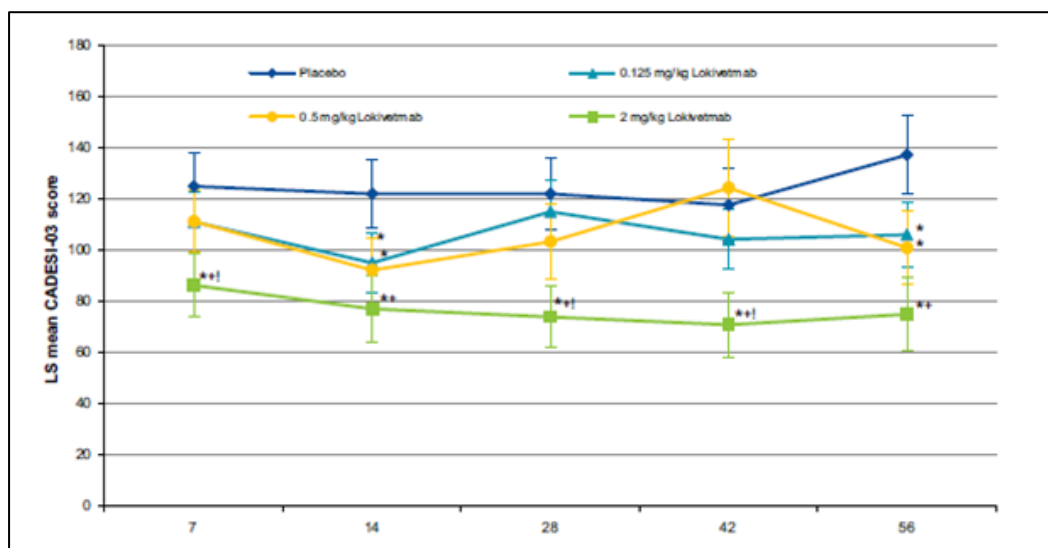


Figura 6. Evaluación de los veterinarios clínico según el índice de extensión y severidad de AD (CADESI-03) de los resultados con placebo y con distintas dosis de lokivetmab (Olivry, 2017).

De esta manera, se pudo observar que no se producían reacciones de hipersensibilidad inmediata y los efectos adversos fueron escasos, apareciendo de forma similar en los grupos tratados con lokivetmab y con placebo. En el 2,5% de los perros tratados con el mAb se encontró inmunogenicidad inducida por el tratamiento. Además, la administración de manera concomitante de una gran variedad de medicamentos no produjo interacciones adversas notables²⁴.

Posteriormente, se hizo un estudio para demostrar las consecuencias a largo plazo, tanto inmunes como sistémicas, de la administración continuada de este mAb.

Este estudio se realizó en tres grupos con perros Beagle (6 machos y 6 hembras por grupo) y se les administraron siete dosis subcutáneas mensuales de solución salina o de lokivetmab en distintas dosis. A lo largo del procedimiento, se realizaron evaluaciones clínicas y de patología clínica y se midieron las concentraciones séricas del mAb. Un mes después de la última dosis, se realizó la eutanasia y necropsia de los animales para el estudio histopatológico de los tejidos, prestando atención especialmente sobre aquellos tejidos en los cuales la señalización de IL-31 es significativa. Los ganglios linfáticos drenantes y los lugares de inyección de los animales tratados con lokivetmab mostraron una leve respuesta microscópica, similar a la de los controles de solución salina y, por tanto, no eran significativos. Otro hallazgo fue el hecho de que no hay cambios clínicos asociados a la dosificación y factores como el peso corporal, el consumo de alimentos y la patología clínica fueron normales y parecidos entre los distintos grupos. Además, no hubo ninguna evidencia de inmunogenicidad inducida por el tratamiento, evidenciando que Lokivetmab es bien tolerado en dichas condiciones²⁵.

5.3.4 ANALISIS COMPARATIVO DE LA TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES: DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA Y OTROS TRATAMIENTOS TRADICIONALMENTE EMPLEADOS

La terapia con anticuerpos monoclonales como lokivetmab, presenta grandes ventajas en cuanto a seguridad, en comparación con las terapias tradicionalmente usadas en el tratamiento de la DAC, como la ciclosporina y los corticoides, e incluso que terapias más novedosas como los inhibidores de la Janus-kinasa como oclacitinib.

Este margen de seguridad se ha demostrado en varios ensayos clínicos de hasta 9 meses e incluso con dosis de hasta 10 veces la dosis del mercado (10mg/kg) mensualmente durante 7 meses. Una de las claves de su seguridad es que la eliminación del mAb no depende del hígado ni del riñón y no se producen metabolitos potencialmente tóxicos, su aclaramiento se basa en la introducción dentro de la célula y su posterior degradación dentro de un lisosoma. Por esta razón, su eliminación no se ve afectada por la presencia de insuficiencia renal o pancreática.

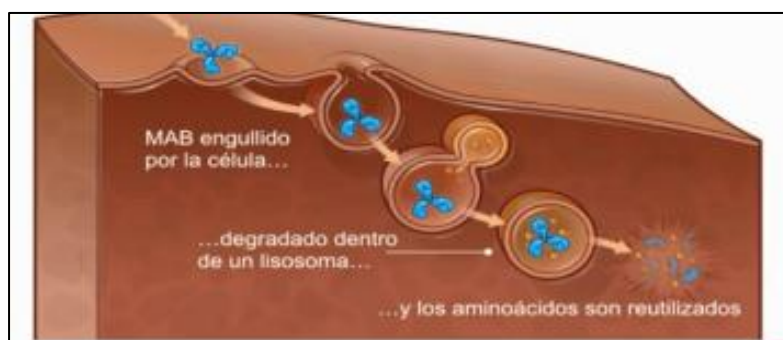


Figura 7. Eliminación del mAb, por degradación en el interior de lisosomas (Serrano, 2017)

En pacientes que necesiten más de una terapia se puede emplear Lokivetmab ya que no se han detectado interacciones farmacológicas. Así mismo, no interfiere en la inmunización con vacunas y en el mismo momento se pueden administrar al animal los dos productos, en distintos puntos de inyección.

Un hecho importante es que en las enfermedades alérgicas hay más mediadores, Lokivetmab tan sólo se dirige a la IL-31 y podría ser que al dirigirse a menos mediadores se redujese el número de animales que responden, pero hay un porcentaje muy alto de individuos que responden muy bien con la administración exclusiva de este mAb.

Respecto a las reacciones adversas, en los diversos ensayos tan sólo se han observado ciertas reacciones locales en el punto de inyección y en muy raras ocasiones se han visto reacciones de hipersensibilidad. En dichos casos de hipersensibilidad, lokivetmab está contraindicado y también lo está en pacientes cuyo peso sea inferior a 3 Kg. Si el paciente que llega a la consulta de

dermatología está en gestación o lactancia, no recomendaremos el producto ya que todavía no se ha demostrado su seguridad en estos casos²².

Según su prospecto, las advertencias especiales consisten en que Lokivetmab puede inducir la producción de anticuerpos transitorios o persistentes frente al medicamento, aunque esta inducción no es frecuente y puede no tener efectos (anticuerpos transitorios) o puede producir una reducción de su eficacia (anticuerpos persistentes) en pacientes que anteriormente respondían al tratamiento.

Para valorar de manera adecuada las ventajas que Lokivetmab presentaba era importante realizar la comparación de este nuevo tratamiento con el resto de las moléculas que más se emplean para el tratamiento de la DAC: glucocorticoides, ciclosporina y apoquel.

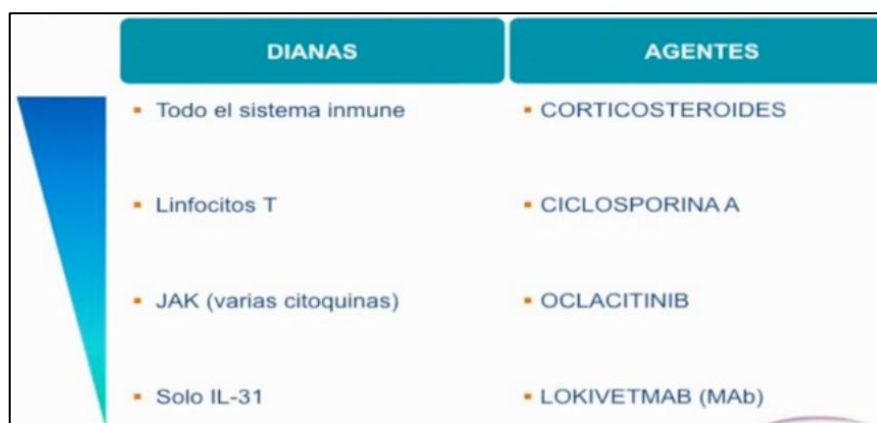


Figura 8. Comparación entre los diferentes tratamientos de la DAC según la diana sobre la que ejercen su función (Serrano, 2017)

Para valorar la eficacia y seguridad de este mAb y a su vez, realizar una comparación con la ciclosporina, se llevó a cabo un estudio con 274 perros con DAC crónica en clínicas de distintos lugares. Los perros se distribuyeron al azar para ser tratados con ciclosporina oral o lokivetmab inyectable mensual durante tres meses. La evaluación de la respuesta se hizo por una parte por parte de los propietarios con una escala análoga visual y, por otra parte, los veterinarios clínicos realizaron su evaluación mediante el índice de extensión y severidad de la DAC (CADESI-03).

Respecto a la disminución de prurito, en el día 28, lokivetmab fue comparable a la ciclosporina. No hubo diferencias significativas en los valores medios de CADESI-03 entre los dos grupos, y se demostró la eficacia en el control del prurito y sus lesiones. Además, tampoco se pudieron observar reacciones adversas producidas por la acción de lokivetmab. La importancia clínica de este ensayo se basa en que lokivetmab, a una dosis mensual mínima de 1mg/kg, proporciona control y efecto duradero en la disminución del prurito de los pacientes con DAC, todo ello con un buen perfil de seguridad²⁶.

Durante la primera fase de uno de los estudios sobre Lokivetmab, se realizó una comparación con ciclosporina, observando las medidas de puntuación EAV por el propietario y se pudo observar que la media de las mediciones del grado de prurito era inferior utilizando el mAb. En este mismo ensayo, se pudo comprobar que en dos semanas empleando Lokivetmab en un 35-40% de la población canina desaparecía por completo el prurito. Además, el inicio de la actividad del mAb es muy rápido, incluso se pueden observar mejoras durante las primeras horas²².

Así mismo, se realizó un estudio comparando los efectos producidos por lokivetmab con aquellos que se producen como consecuencia de la utilización de prednisolona. En este caso, se realizaron las investigaciones con pruebas intradérmicas utilizando como modelos perros Beagle previamente sensibilizados con *Dermatophagoides farinae*. Tras la sensibilización de los animales, se aplicó a una parte una dosis subcutánea de lokivetmab y, por otro lado, se les administró dosis orales de prednisolona durante dos semanas. Se evaluaron los niveles de IDT e IgE antes y 13-14 días después de las administración de los fármacos, la reducción de sensibilidad cutánea y la producción de orina durante el período de dosificación.

Las evaluaciones que se llevaron a cabo en este estudio sirven de evidencia para demostrar que la administración de lokivetmab, a diferencia de la prednisolona, no induce como efecto secundario a poliuria y además, este mAb no interfiere en este modelo con la IDT ni con los niveles circulantes de IgE²⁷.

Con respecto a oclacitinib, su principal diferencia es su mecanismo de acción ya que Lokivetmab actúa en una única interleuquina antes de unirse al receptor y, sin embargo, oclacitinib bloquea una enzima intracitoplasmática (por ejemplo, en el citoplasma de neuronas o en vasos de capilares de la piel) inhibiendo la activación de la enzima Janus kinasa (JAK) y bloqueando la transducción de la señal.

Además de IL-31, hay otras interleuquinas proinflamatorias, por tanto, el potencial antiinflamatorio de lokivetmab no es tan grande como el de oclacitinib (que también bloquea IL-2, IL-4, IL-13...) pero aún así en las comparativas, el porcentaje de resolución completa es mayor utilizando Lokivetmab. Además, Lokivetmab llega a pacientes a los que oclacitinib no llega ya que el primero se puede administrar, por ejemplo, a menores de 12 meses y a inmunodeprimidos mientras que oclacitinib no²².

Como resumen de la comparativa de los cuatro productos más utilizados en DAC, se puede llegar a la conclusión de que Lokivetmab es el que tiene una mayor capacidad antiprurítica, mientras que su capacidad antiinflamatoria es menor ya que el resto de productos interfiere también en otras sustancias proinflamatorias y Lokivetmab centra su objetivo en IL-31. Respecto a la

ciclosporina A, es muy buen antiinflamatorio pero su efecto antiprurítico es muy bajo y en cuanto a prednisolona tiene efectos medios tanto antiinflamatorios como antipruríticos pero presenta numerosos efectos secundarios.

El hecho de que la ciclosporina A presente un alto poder antiinflamatorio y bajo poder antiprurítico hace que se pueda combinar con Lokivetmab dando lugar a buenos resultados²⁸.

Es muy importante saber que ninguno cura la DAC dado que es una enfermedad crónica. Debemos diferenciar y conocer cuándo utilizar cada una de las terapias, ya que debido a sus distintos mecanismos de acción es posible que algunos pacientes puedan responder a un producto y a otros no.

Con el objetivo de evaluar el uso de Lokivetmab en el tratamiento de la DAC y, en concreto, analizar cómo actúa este mAb con respecto al prurito se realizó en Estados Unidos uno de los mayores estudios sobre el uso de lokivetmab en el tratamiento del prurito alérgico en una población de 135 perros durante un año, entre ellos había animales con DA, otros con dermatitis alérgica y otros con alergias alimentarias. Este estudio consistió en realizar un análisis retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con DA tratados con este mAb durante un año. Los resultados fueron exitosos ya que en la evaluación del prurito por el propietario se observó una reducción de más de 2 cm en la escala análoga visual (pVAS), así mismo, se registraron casos con una reducción de más del 50% en pVAS.

Gracias a este estudio, se pudo comprobar que lokivetmab en dosis recomendadas es una terapia segura, eficaz y rápida para tratar el prurito en perros con DAC²⁸.

Tras varios años de estudio, se ha llegado a la conclusión de que este mAb es útil en la terapia de pacientes con DAC, a cualquier edad o con cualquier situación sanitaria.

Se debe tener en cuenta que hay que tener un diagnóstico fiable y confirmar que el perro tiene DAC para poder tratarlo con Lokivetmab. Para prurito de otros orígenes deberemos usar otras opciones y si hay dudas, se puede utilizar oclacitinib porque tiene un espectro de acción mucho más amplio y se puede retirar y volver a administrar en cualquier momento²².

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de la revisión bibliográfica sobre esta nueva terapia con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la dermatitis atópica canina (DAC), he llegado a las siguientes conclusiones:

1. La búsqueda bibliográfica realizada ha sido exhaustiva, y a pesar de ser un tema muy novedoso en medicina veterinaria, he conseguido encontrar referencias sobre numerosas investigaciones que avalan la eficacia y seguridad de la terapia con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la DAC. Si bien, todavía se requieren más estudios sobre la experiencia clínica a largo plazo con esta innovadora terapia.
2. Con la información recopilada, hemos planteado una serie de indicaciones en las que instaurar la terapia con el anticuerpo monoclonal actualmente disponible para el tratamiento de los perros con DAC que se diagnostiquen en el Servicio de Dermatología del HVZ, considerando que está especialmente recomendada en los siguientes casos:
 - Pacientes diagnosticados clínicamente de atopia con pruebas serológicas/intradérmicas para la identificación del alérgeno negativas.
 - Pacientes en tratamiento con inmunoterapia alergenoespecífica en los que no ha habido una mejoría significativa (al menos 50% o más en la reducción de los signos clínicos).
 - Pacientes de edad avanzada (aquellos cuya edad supera los 9 años y por tanto con mayor riesgo a padecer efectos secundarios si empleamos una terapia con moléculas antipruriginosas tradicionales) en los que se necesita un control de los síntomas a largo plazo y ya no son candidatos para la realización de una inmunoterapia alergenoespecífica.
 - Pacientes muy jóvenes (<12 meses) en los que se contraindica el uso de otras terapias antipruriginosas por su efecto inmunosupresor especialmente indeseable en esta población (glucocorticoides, oclacitinib).
 - Pacientes con patologías en los que el sistema inmunológico está comprometido (por ej. perros con Leishmaniosis, neoplasias, etc.)

- Pacientes con otras patologías (diabetes, enfermedad renal, enfermedad hepática...) en los que está contraindicado el uso de otras moléculas antipruriginosas como los glucocorticoides o la ciclosporina.

CONCLUSIONS

After conducting the literature review on this new therapy with monoclonal antibodies for the treatment of canine atopic dermatitis (CAD), I have reached the following conclusions:

1. The literature search carried out has been exhaustive, and despite being a very novel subject in veterinary medicine, I have found references on numerous investigations that support the efficacy and safety of monoclonal antibody therapy for the treatment of CAD. Although, more studies on long-term clinical experience with this innovative therapy are still required.
2. With the information collected, we have proposed some indications in the use of the antibody monoclonal therapy currently available, for the treatment of dogs with CAD that be diagnosed in the Dermatology Service of the HVZ, considering that it is especially recommended in the following cases:
 - Patients with clinical diagnosis of atopy with negative serological / intradermal tests for the identification of allergens.
 - Patients under treatment with allergen-specific immunotherapy in which there have been no significant improvement (at least 50% or more in the reduction of clinical signs).
 - Elderly patients (those whose age exceeds 9 years and therefore, with greater risk of side effects if we use a therapy with traditional antipruritic molecules) in which long-term symptom control is needed and they are no candidates for the performance of an allergen-specific immunotherapy.
 - Very young patients (<12 months) in which the use of other antipruritic therapies is contraindicated due to its immunosuppressive effect, especially undesirable in this population (glucocorticoids, oclacitinib).

- Patients with other types of pathologies in which the immune system is compromised (eg dogs with Leishmaniosis, malignancy, etc.)
- Patients with other pathologies (diabetes, kidney or liver disease...), in which the use of other antipruritic drugs such as glucocorticoids or cyclosporin is contraindicated.

7. VALORACIÓN PERSONAL

Lo que he pretendido con esta revisión bibliográfica es ofrecer una información de calidad acerca de esta nueva terapia con mAbs para el tratamiento de la DAC. Para ello, he explicado las causas que llevaron a investigar este área, he presentado varios estudios que han sido claves para su desarrollo y finalmente, he indicado en qué casos es conveniente utilizar esta terapia.

Durante el proceso de investigación, he podido poner en evidencia varios conocimientos adquiridos en la carrera y, a medida que avanzaba en el trabajo, la información me parecía cada vez más interesante y útil.

Realizar esta revisión bibliográfica me ha servido para mejorar mis competencias profesionales ya que he aprendido de una forma más técnica a buscar información, contrastando y aplicando todas las competencias adquiridas. Gracias a este trabajo, he profundizado en muchos aspectos, algunos de los cuales eran casi desconocidos para mí, y he podido ampliar mis conocimientos en dermatología, un área que a partir de ahora siempre consideraré apasionante.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Carlotti D.N. Canine atopic dermatitis, new concepts (etiology and pathogenesis, clinical signs and diagnosis). *Clínica Veterinaria Pequeños Animales*, 2005; 25 (1):43-47.
2. DeBoer D.J. Canine atopic dermatitis: New targets, new therapies. *The Journal of Nutrition*, 2004; 124 (8):2056-2061.
3. Arias Y. Gilberto A. Tutor: Dr. Eduardo Tonelli. Trabajo presentado para obtener el título de Especialista en Clínica Médica de Pequeños Animales, UBA. *Revista Veterinaria Argentina*, 2016: 1-45.
4. Marsella R. and De Benedetto A. Atopic Dermatitis in Animals and People: An Update and Comparative Review. *Veterinary Sciences*, 2017; 4(3):37.
5. Richard E.W Halliwell. Canine Atopic Dermatitis: An Overview and Historical Perspective. *Proceedings of Symposium held at the 7th World Congress of Veterinary Dermatology*. July, 2012. Vancouver.
6. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C and the International Committee for the International Committee of Allergic Diseases of Animals (ICADA). Dermatitis atópica canina: Directrices detalladas para el diagnóstico e identificación de alérgenos. *BMC Veterinary Research*, 2015; 11:196.
7. Olivry T., DeBoer D.J., Favrot C and cols. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research*, 2015; 11:210.
8. Prélaud P., Fontaine J., Germain P.A. and cols. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-centre, confirmatory efficacy field trial for the evaluation of adjuvanted allergen specific immunotherapy in the control of canine atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 2016; 27: 6-121.
9. Olivry T., Sousa C.A. The ACDV task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001; 81: 317-322.
10. DeBoer D.J. The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review. *Veterinary dermatology*, 2017; 28:25-e6.
11. Escalada M. Anticuerpos monoclonales (Iokivetmab): la ciencia detrás de la innovación. Symposium del European Veterinary Conference (SEVC) y 52 Congreso Nacional de la Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (AVEPA). Noviembre, 2017. Barcelona.
12. Olivry T, Bainbridge G. Advances in Veterinary Medicine: Therapeutic Monoclonal Antibodies for Companion Animals. *Clinician's Brief*, March 2015.

- 13.** Aguilón J.C., Contreras J., Dotte A. and cols. Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. *Biological therapy based on the use of last generation monoclonal antibodies*. Revista Médica de Chile, 2003; 131:1445-1453.
- 14.** Machado N. P., Téllez G.A. y Castaño J.C. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Monoclonal antibodies: physical development and therapeutic perspectives*. Artículo de revisión, 2006; 10(3): 186-197.
- 15.** Brandt E.B. and Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *PubMed Central (PMC)*, 2011; 2(3):110.
- 16.** Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M. and cols. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy*, 2017; 73(1):29-36.
- 17.** Sonkoly E., Muller A., Lauerma A.I. and cols. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006; 117:411-417.
- 18.** Meng J., Moriyama M., Feld M. and cols. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *The journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017; 141:1677-1689.
- 19.** Gonzales A.J., Humphrey W.R., Messamore J.E. and cols. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 2012; 24: 1-8.
- 20.** Gonzales A.J., Fleck T.J., Humphrey W.R. and cols. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Veterinary Dermatology*, 2015; 27(1): 34-e10.
- 21.** Olivry T. Tratamiento de la dermatitis atópica canina. ¿Qué novedades hay? XI Southern European Veterinary Conference, 25 Congreso Internacional AVEPA, Barcelona. 2017.
- 22.** Serrano A. Cytopoint (lokivetmab): Una nueva era en dermatología. Symposium del European Veterinary Conference (SEVC) y 52 Congreso Nacional de la Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (AVEPA). Noviembre, 2017. Barcelona.
- 23.** Michels G.M., Ramsey D.S., Walsh K.F. and cols. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 2016; 27(6): 478-e129.
- 24.** Michels G.M., Walsh K., Kryda K., Mahabir S. and cols. A minimally restricted blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a

caninized anti-canine-IL-31 monoclonal antibody (mAb), in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 2016; 27(6):505-e136.

25. Krautmann M., Miller W., Walters R. and cols. Long-term laboratory safety study of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody, in normal dogs. *Veterinary Medicine Research and Development, Zoetis Inc, WIL Research and Vet Path Services*.
26. Moyaert H., Brussel L.V., Borowski S., and cols. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 2017; 28(6):593-e145.
27. Aleo M., Mahabir S., Bainbridge G. and cols. Comparison of effects of lokivetmab versus prednisolone on intradermal testing in *Dermatophagoides farinae*-sensitized Beagle dogs. *Veterinary Dermatology*, 2016; 27(1): 79.
28. De Lucía, Michela. Cytopoint: a new tool in veterinary dermatology. Symposium del European Veterinary Conference (SEVC) y 52 Congreso Nacional de la Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (AVEPA). Noviembre, 2017. Barcelona.
29. C.P., R.A.W., E.T. and cols. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Veterinary Dermatology*, 2018; 28:451.