FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y AGRONOMIA

ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA

ACTUALIZACIÓN EN LA ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA

Trabajo de Título para ser presentado   
como requisito para  
optar al título de Médico Veterinario.

PROFESOR GUIA: ANDREA NUÑEZ

PROFESOR CORRECTOR: RODRIGO CASTRO

KAREN NOHELY CHACÓN CUNO

SANTIAGO – CHILE

2016

***A mis padres, por su amor y gran esfuerzo, por formarme con buenos valores y hacer de mi la persona que soy hoy, por su apoyo incondicional durante estos años.***

***A mi hermana, que siempre está junto a mí entregándome su cariño y amistad incondicional; a mi sobrino, quien me entregó momentos de alegría y compañía.***

***A Gerson, por acompañarme cada día, por su cariño, paciencia y apoyo.***

# AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi profesora guía, Dra. Andrea Núñez por su gran ayuda y paciencia, por brindarme información y material útiles para el desarrollo de este trabajo, los cuales han sido un gran aporte para mí. Agradecerle por la entrega de sus conocimientos acerca del mundo de la dermatología.

Agradecer al Dr. Rodrigo Castro quien me ayudó en el desarrollo de este trabajo y por sus conocimientos entregados.

Tabla de contenido

[Capítulo 1: Introducción 1](#_Toc471384360)

[Capítulo 2: Revisión Bibliográfica 2](#_Toc471384361)

[2.1 Dermatitis atópica canina 2](#_Toc471384362)

[2.2 Dermatitis atópica canina en el perro doméstico 2](#_Toc471384363)

[2.3 Etiopatogenia 4](#_Toc471384364)

[2.4 Barrera epidermal 5](#_Toc471384365)

[2.4.1 Estructura y función 5](#_Toc471384366)

[2.4.2 Asociación entre la disfunción de la barrera de permeabilidad y la inflamación alérgica 5](#_Toc471384367)

[2.4.3 Posibles mecanismos para la participación simultánea en ambas disfunciones de la barrera de permeabilidad y la inflamación alérgica 5](#_Toc471384368)

[2.4.4 Posibles mecanismos para la colaboración de anormalidades genéticas asociadas con la alteración de la barrera epidérmica y factores ambientales 7](#_Toc471384369)

[2.5 Expresión génica de la dermatitis atópica canina 8](#_Toc471384370)

[2.6 Rol de las ceramidas en la barrera cutánea 9](#_Toc471384371)

[2.6.1 Ceramidas para la permeabilidad de la barrera epidérmica 9](#_Toc471384372)

[2.6.2 Diferencias entre ceramidas para la permeabilidad de la barrera epidérmica y ceramidas para la señalización 10](#_Toc471384373)

[2.7 Asociación entre fumadores pasivos y dermatitis atópica 11](#_Toc471384374)

[2.8 Actualización del tratamiento en dermatitis atópica canina 12](#_Toc471384375)

[2.8.1 La sensibilización a alérgenos ambientales y la terapia dirigida 13](#_Toc471384376)

[2.8.2 La sensibilización a alérgenos alimentarios y la terapia dirigida 15](#_Toc471384377)

[2.8.3 Terapias dirigidas a las células inflamatorias, la activación de células y mediadores de la inflamación 16](#_Toc471384378)

[2.8.4 Las infecciones bacterianas y el enfoque terapéutico 18](#_Toc471384379)

[2.8.5 Dermatitis por *Malassezia* y el enfoque terapéutico 19](#_Toc471384380)

[2.8.6 Evaluación de la terapia antimicrobiana 20](#_Toc471384381)

[2.8.7 Comparación de la eficacia y seguridad de oclacitinib y ciclosporina para el control de la dermatitis atópica en perros 20](#_Toc471384382)

[2.8.7.1 Tolerancia de dosis oral repetida en perros Beagle tratados concomitantemente con ciclosporina y oclacitinib durante tres semanas 22](#_Toc471384383)

[2.8.7.2 Eficacia y seguridad de oclacitinib para el control del prurito y lesiones cutáneas asociadas en perros con dermatitis alérgica canina 23](#_Toc471384384)

[2.8.8 Actividad antibacteriana residual del cabello canino tratado con pulverizaciones antimicrobianas tópicas contra *Staphylococcus pseudintermedius* in vitro 24](#_Toc471384385)

[2.8.9 Eficacia de la palmitoiletanolamida ultramicronizada en la dermatitis atópica canina 26](#_Toc471384386)

[Capítulo 3: Objetivo y/o Hipótesis 28](#_Toc471384387)

[3.1 Objetivo general 28](#_Toc471384388)

[3.2 Objetivos específicos 28](#_Toc471384389)

[Capítulo 4: Materiales y método 29](#_Toc471384390)

[4.1 Materiales 29](#_Toc471384391)

[4.2 Método 29](#_Toc471384392)

[Capítulo 5: Discusión 30](#_Toc471384393)

[Capítulo 6: Conclusiones 47](#_Toc471384394)

[Capítulo 7: Bibliografía 48](#_Toc471384395)

# Índice de figuras, ilustraciones y tablas

# Figuras

Figura N° 2.1 Posible hipótesis de la patogénesis de la dermatitis atópica 8

Figura N° 2.2 Factores patogenéticos responsables de la inflamación cutánea y prurito en perros con dermatitis atópica y sus interrelaciones 13

Figura N° 2.3 (a) Escala analógica visual mejorada (VAS) de prurito del propietario. (b) Dermatitis veterinaria mejorada (VAS)……………………………………………………...….24  
Figura N° 5.4 Tratamiento integrado para Dermatitis atópica canina……………………….43

# Tablas

Tabla N° 2.1 Modalidades de tratamiento etiológico y sintomático de los diversos factores que están asociados con la inflamación cutánea y prurito en la dermatitis atópica canina 14  
Tabla N° 5.2 Revisión Basada en la Evidencia: Varias Terapias para el tratamiento de la dermatitis atópica canina…...................................................………………………………..44

# RESUMEN

La dermatitis atópica canina es una enfermedad de la piel, genética, inflamatoria, alérgica y prurítica. El signo clínico principal es el prurito marcado, produciendo en el paciente diversos signos secundarios en respuesta a éste. En la literatura se describen distintos factores asociados a esta enfermedad, por lo cual se dice que la dermatitis atópica canina es una enfermedad multifactorial, la cual está asociada a factores genéticos y medioambientales. Este estudio tiene como objetivo principal actualizar la etiopatogenia y el tratamiento de la dermatitis atópica canina. En los objetivos específicos se busca caracterizar las bases inmunológicas de la dermatitis canina, reconocer la importancia de la integridad funcional y estructural de la barrera epidermal, resaltar aspectos relevantes de la expresión genética asociada a la dermatitis canina, reconocer fundamentos teóricos en el tratamiento de la dermatitis atópica canina e identificar las líneas de desarrollo actual en la terapéutica de la dermatitis atópica canina, resaltando la terapia dirigida.

# ABSTRACT

Canine atopic dermatitis is a genetic, inflammatory, allergic and pruritic disease of the skin. The main clinical sign is marked pruritus, which triggers in the patient a series of secondary signs in response. The literature describes different factors associated with this disease, which is why it is said that canine atopic dermatitis is a multifactorial disease, which is associated with genetic and environmental factors. This study aims to update the etiopathogenesis and treatment of canine atopic dermatitis. The specific objectives are to characterize the immunological basis of canine dermatitis, to recognize the importance of functional and structural integrity of the epidermal barrier, to highlight relevant aspects of the genetic expression associated with canine dermatitis, to recognize theoretical foundations in the treatment of Canine atopic dermatitis and identify the current development lines in the therapy of canine atopic dermatitis, highlighting targeted therapy.

# Capítulo 1: Introducción

Actualmente en medicina veterinaria, las dermatitis en caninos son muy frecuentes y representan uno de los mayores motivos de consulta por parte de los propietarios. Las complicaciones que trae consigo la dermatitis atópica canina, como la alteración en la calidad de vida, los gastos que ocasiona, la implicancia en la progresión a otras enfermedades atópicas y los múltiples factores asociados, derivan en que hoy en día es una real problemática para la clínica dermatológica canina.

La dermatitis atópica canina es una enfermedad de predisposición genética, inflamatoria y pruriginosa, con manifestaciones clínicas características. La mayoría de las veces está asociada a la producción de IgE frente a alérgenos medioambientales.

En perros, la dermatitis atópica se observa con mayor frecuencia en Labrador, Golden retriever, Shar-pei, Pastor Alemán, todos los Terriers, Dálmata, Setter Irlándes, Bulldog Inglés, Schnauzer miniatura, Pug y Lhasa apso, por lo cual podemos decir que es una enfermedad que tiene predilección racial.

La incidencia de la dermatitis atópica canina va en aumento, al igual que sucede en los seres humanos. La prevalencia de esta enfermedad es de 3 a 15% en la población general canina y representa entre el 3% y el 58% de los perros afectados con enfermedad de la piel presentada a los médicos veterinarios.

Esto representa un gran desafío por parte de los médicos veterinarios debido a los múltiples factores asociados a la enfermedad, por lo que, deben mantenerse informados acerca de los nuevos estudios y actualizaciones de la dermatitis atópica, tanto en lo que respecta a la enfermedad como también en su etiopatogenia y tratamiento, ya que día a día surge nueva información y es deber del médico veterinario mantenerse actualizado e informado para así poder entregar un diagnóstico certero y una terapéutica adecuada para cada paciente.

El siguiente trabajo de tesis, tiene como objetivo informar acerca de las nuevas actualizaciones etiopatogénicas existentes en dermatitis atópica canina y junto a esto, el tratamiento actualizado de esta enfermedad, la cual representa una de los principales motivos de consulta por parte de los propietarios en medicina veterinaria.

# Capítulo 2: Revisión Bibliográfica

## 2.1 Dermatitis atópica canina

La dermatitis atópica canina es una enfermedad de la piel, genética, alérgica y prurítica, con predisposición inflamatoria; con rasgos clínicos característicos asociados con anticuerpos IgE dirigidos más comúnmente contra alérgenos medioambientales (Halliwell, 2006). Esta enfermedad es multifactorial, en la cual los factores hereditarios y medioambientales juegan un importante rol (Takahata *et al.,* 2007).

Además, tiene predisposición genética en el perro, en donde el paciente se sensibiliza a los antígenos ambientales que en los ejemplares no atópicos no originan la enfermedad. La edad de inicio puede variar entre el primer y el tercer año de edad, existiendo una sensibilización primaria durante los primeros cuatro meses de vida. Existen estudios que fundamentan la asociación entre el mes de nacimiento y la incidencia de atopia canina; animales nacidos al comienzo de las estaciones del polen experimentaron atopia con mayor frecuencia que los controles (Scott *et al.,* 2002a).

La ruta de exposición es la vía percutánea, a través de áreas en contacto con el ambiente o de áreas con micro traumatismo continuo, siendo los sitios más comúnmente afectados el área facial, oído externo, abdomen ventral y zona podal (White, 1996; Mueller, 2008).

## 2.2 Dermatitis atópica canina en el perro doméstico

El perro doméstico es una de las pocas especies no humana para el desarrollo de la enfermedad alérgica espontánea de la piel. Wittich (1941), un especialista en alergias de Minneapolis, describe a un perro que desarrolló rinitis estacional “atópica” y dermatitis pruriginosa. La condición se asoció con hiperreactividad cutánea a las inyecciones intradérmicas de la ambrosia y otros abstractos de polen, y ésta hiperreactividad podría transferirse pasivamente mediante la inyección de suero a otros perros y a los seres humanos. El trabajo posterior de Wittich y otros investigadores caracteriza además el síndrome, resultando eventualmente en la determinación de que el factor de suero de referencia era, de hecho, el equivalente canino de la inmunoglobulina E (IgE) (Wittich, 1971), (Pucheu-Haston, 2016).

Esta condición se denomina entonces dermatitis atópica canina (Pucheu-Haston, 2016).

La dermatitis atópica canina comparte varias características con la dermatitis atópica humana. Los seres humanos y los perros son a menudo extremadamente sensibles a las mismas fuentes de alérgenos, aunque no siempre a alérgenos específicos idénticos (Hill, 2001).

En ambas especies, la condición generalmente comienza temprano en la vida, aunque la variante canina suele comenzar durante la adolescencia o la adultez temprana, a diferencia de los seres humanos, que son típicamente afectados por primera vez en la infancia (Favrot, 2010), (Pucheu-Haston, 2016).

Las dos condiciones son fenotípicamente similares, lo que demuestra una predilección por la distribución de lesiones en la cara, flexión de la piel y extremidades distales (Favrot, 2010), (Pucheu-Haston, 2016).

Aunque hay muchas similitudes entre la dermatitis atópica canina y humana, también hay diferencias significativas entre los dos trastornos, lo que sugiere que no pueden ser completamente análogas:

1. Los niveles totales de IgE en suero parecen no tener importancia clínica en el perro, aunque el alérgeno específico IgE a menudo se correlaciona con la enfermedad clínica.
2. Aunque los síndromes de hipersensibilidad de múltiples órganos pueden ocurrir en perros con dermatitis atópica, como lo hacen en los seres humanos, no hay evidencia de una “marcha atópica” como patrón de adquisición progresiva y secuencial de los trastornos de hipersensibilidad sistémicos en los perros.
3. Aunque los perros con dermatitis atópica parecen no sufrir del trastorno de la barrera epidérmica, no existe una asociación significativa con mutaciones en filagrina.
4. Por último, el tratamiento de la dermatitis atópica canina difiere de la condición humana en el menor énfasis en el tratamiento tópico y la inclusión de la inmunoterapia especifica con alérgenos como un elemento importante en el control de la enfermedad a largo plazo (Pucheu-Haston, 2016).

## 2.3 Etiopatogenia

La etiopatogenia de la dermatitis atópica es compleja y multifactorial, siendo probable que el tratamiento de la enfermedad no tenga éxito si no se reconocen todos los factores que intervienen. El hecho principal es la presentación del alérgeno al sistema inmunitario que, a través de una cadena de eventos, da lugar a la sensibilización e hipersensibilidad consecuentes. En un estudio reciente se observó que la exposición al alérgeno, ya sea por vía percutánea o por inhalación, produjo una distribución muy parecida de las lesiones y signos clínicos. Otras pruebas apoyan que la penetración percutánea de los alérgenos y el papel de las células de Langerhans es el procesamiento de los antígenos, que posteriormente son presentados a las células T colaboradoras. En los individuos genéticamente predispuestos, esto activa la proliferación de las células TH2 que secretan citocinas IL-13, IL-5, IL-4. La IL-4 favorece la síntesis de la IgE por las células B. Esta IgE específica de alérgenos se une a través de receptores Fc de alta afinidad, a los mastocitos dérmicos (Patel *et al.,* 2010).

La patogénesis de la dermatitis atópica canina es compleja y no es particularmente bien entendida, con factores genéticos y ambientales que intervienen en la determinación de la susceptibilidad a la enfermedad clínica. La sensibilización ambiental para alérgenos y/o alérgenos de los alimentos, microbiano o de insectos estas fuentes pueden dar lugar a la infiltración de la piel por las células inflamatorias, la activación de las células residentes y la producción local de mediadores inflamatorios. Son factores contribuyentes en la disfunción de la barrera epidérmica, cutánea bacteriana, generalmente por *Staphylococcus pseudintermedius* e infecciones por *Malassezia pachydermatis*, factores psicógenos, y las enfermedades concurrentes de la piel (Nutall, 2012).

## 2.4 Barrera epidermal

### 2.4.1 Estructura y función

Las funciones de protección de la piel, incluyendo la barrera de permeabilidad, se localizan en gran parte en la epidermis externa y estrato córneo. El estrato córneo está compuesto de células anucleadas, dispuesta en un mosaico de corneocitos aplanados, embebidos en la matriz extracelular de lípidos enriquecidos que se organizan en pilas paralelas de bicapas laminares, enriquecida en ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres. Estos lípidos que repelen el agua hacia el exterior restringen el flujo de agua, a la vez que impide la absorción hacia el interior de las toxinas, alérgenos, y patógenos microbianos. Esta es la secreción de los contenidos de múltiples pequeños cuerpos lamelares ovoides que entrega lípidos precursores y enzimas hidrolíticas de "proceso" que generan las especies hidrofóbicas, las ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol, que median la barrera de permeabilidad. Estos dos lípidos, junto con moléculas anfifílicas, que aún no identificados, son necesarios para la organización de los lípidos secretados en bicapas lamelares maduros (Elias, 2008), (Elias y Wakefield, 2015).

### 2.4.2 Asociación entre la disfunción de la barrera de permeabilidad y la inflamación alérgica

La supresión de la barrera de permeabilidad induce la producción y secreción de una variedad citoquinas proinflamatorias, tales como la interleucina (IL) -1, factor de necrosis tumoral (TNF), granulocitos macrófagos, factor estimulante de colonias (GM-CSF), y IL-6. Por lo tanto, la repetitiva supresión de la permeabilidad de la barrera cutánea por sí sola causa una inflamación a través de una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias (Hatano, 2015).

### 2.4.3 Posibles mecanismos para la participación simultánea en ambas disfunciones de la barrera de permeabilidad y la inflamación alérgica

* Filagrina

La filagrina es una molécula relacionada con la diferenciación epidérmica importante y desempeña un papel crítico en la homeostasis de la barrera de permeabilidad. Curiosamente, se ha demostrado recientemente que los queratinocitos transfectaron con pequeños ARN de interferencia contra el gen profilagrina y puede producir mayores cantidades (vs. control) de TSLP, que es una citoquina esencial para la inducción de la reacción inmunológica de tipo Th2 (Lee *et al,* 2011).

También se ha informado que los queratinocitos de cola escamosa de los ratones, en los que la filagrina es deficiente debido a una función de pérdida de la mutación de profilagrina, produce más citoquinas proinflamatorias, IL-1b, en comparación con los ratones de tipo salvaje (Kezic *et al.,* 2012).

Estos resultados ilustran que una anormalidad en una molécula relacionada a la barrera podría, al mismo tiempo, modular las funciones correspondientes a la inflamación alérgica en los queratinocitos. La expresión de la filagrina se sabe que es regulada genéticamente o secundariamente (es decir, a través de la inflamación alérgica tal como se describe anteriormente) en dermatitis atópica (Elias, 2008).

Por lo tanto, el objetivo de aumento de la expresión de la filagrina no sólo podría restaurar la función de la barrera, también podría reducir la susceptibilidad a la inflamación alérgica, evitando así la aparición del círculo vicioso de la dermatitis atópica. De hecho, se ha informado de que el aumento de la filagrina ha impedido la aparición de la dermatitis atópica como dermatitis en un modelo murino (Otsuka e*t al.,* 2014).

* Receptor alfa activado por el proliferador peroxisoma (PPAR)

Los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR) pertenecen a los receptores nucleares de hormonas de clase II, y tienen tres subtipos PPARa,

PPARb/d, y PPARg (Schmuth *et al,* 2008).

Se llaman liposensores porque sus ligandos son lípidos o derivados de lípidos. En general, la señalización de PPAR tiene efectos positivos en la homeostasis de la barrera, pero también puede tener efectos anti-inflamatorios, aunque hay varias diferencias entre los subtipos de PPAR. La activación de PPAR estimula la síntesis de lípidos y la diferenciación epidérmica y acelera la recuperación de la disfunción de la barrera de permeabilidad (Hatano, 2015).

* pH subcutáneo

La elevación del pH subcutáneo, es un acompañamiento universal de los defectos de barrera, así como a la inflamación y los factores ambientales tales como el uso de jabones alcalinos, son características de la dermatitis atópica, y es probable que sean conductores de varias características patógenas de dermatitis atópica, incluyendo tanto la permeabilidad como la perturbación de la barrera y la inducción de la inflamación tipo Th2 (Elias, 2008).

De acuerdo con ello, el mantenimiento de un pH ácido impide en gran medida la aparición de la dermatitis atópica y la aparición de la marcha atópica como fenómenos en los ratones expuestos repetidamente a hapteno (Lee *et al.,* 2014).

Los datos combinados sugieren que la alteración de la acidez del estado subclínico y/o la señalización de PAR2 podrían ser dianas terapéuticas para la mediación simultánea tanto de la inflamación alérgica como la disfunción de la permeabilidad de la barrera (Hatano, 2015).

### 2.4.4 Posibles mecanismos para la colaboración de anormalidades genéticas asociadas con la alteración de la barrera epidérmica y factores ambientales

La colaboración de los antecedentes genéticos asociados con una alteración de la barrera epidérmica con los factores ambientales es esencial en la aparición de dermatitis atópica. Sin embargo, el mecanismo por el cual las personas con anomalías genéticas relacionadas con la barrera de la piel muestran la susceptibilidad a la inflamación alérgica cuando se sufre de factores ambientales, sigue siendo desconocido (ver Figura N°2.1).  
Es importante destacar que los factores ambientales tales como el uso del jabón alcalino, y la baja humedad están generalmente involucrados en la supresión de la barrera de permeabilidad, lo que lleva a una elevación del pH subcutáneo (Sakai *et al.,* 2014).



Figura N° 2.1 Posible hipótesis de la patogénesis de la dermatitis atópica (Hatano, 2015).

## 2.5 Expresión génica de la dermatitis atópica canina

La dermatitis atópica canina (DAC) es una condición común que puede ser considerada un modelo espontáneo de origen natural de la dermatitis atópica de los humanos (DAH). Hay muchos modelos animales que muestran signos clínicos compatibles, pero los perros son de particular interés, ya que comparten el mismo entorno que los seres humanos, a diferencia de los modelos roedores comúnmente utilizados. La patogénesis de la enfermedad en los seres humanos y los perros se asocia fuertemente con una hiper-reactividad inmunológica, aunque la función de barrera de la piel, la colonización microbiana y la infección también puede tener un papel (Olivry y Hill, 2001).

La prevalencia de dermatitis atópica en las tres últimas décadas ha aumentado tanto en perros y en los seres humanos, lo que sugiere un ambiente en común y/o componentes genéticos implicados (Hiller y Griffin, 2001), (Williams, 2001).

A diferencia de la mayoría de los modelos murinos la dermatitis atópica canina no es causada por el defecto de un solo gen y, al igual que en la dermatitis atópica humana, es un trastorno poligénico con el complejo hereditario y las influencias de las interacciones ambientales. Por lo tanto, es un modelo complejo potencial para la condición humana. El uso de perros como un modelo para el estudio de la base genética de la dermatitis atópica es ventajosa debido a la formación de razas de perros genéticamente aislada con poblaciones en fuerte desequilibrio de ligamiento (Sutter *et al.,* 2004).

Se requieren menos marcadores genéticos para identificar una asociación con un dado fenotipo y se pueden utilizar tamaños de muestra más pequeños para encontrar estas asociaciones en comparación con los estudios genéticos humanos (Starkey *et al.,* 2005).

## 2.6 Rol de las ceramidas en la barrera cutánea

Las ceramidas (Cer) se componen de un aminoalcohol de cadena larga y ácidos grasos amida ligada. Las ceramidas sirven como un constituyente de la membrana y también como la columna vertebral de todos los esfingolípidos complejos. Este es transformado en metabolitos, y la ceramida y sus metabolitos regulan funciones celulares. En la piel, la ceramida sirve como un componente clave en la barrera epidérmica de permeabilidad en el estrato córneo. Se revisaron las funciones de señalización de ceramidas y sus metabolitos en piel. Para distinguir entre las ceramidas que forman la estructura de la barrera epidérmica de permeabilidad y las ceramidas que regulan la función celular, a estos se les conoce como ceramidas de barrera y ceramidas de señalización respectivamente (Ushida *et al.,* 2015).

### 2.6.1 Ceramidas para la permeabilidad de la barrera epidérmica

Se requiere una barrera epidérmica de permeabilidad para la supervivencia de mamíferos que viven en ambientes terrestres secos. Los principales lípidos de barrera se componen de colesterol, ácidos grasos libres, y ceramidas, que se localizan en el estrato corneo de los lípidos extracelulares y es un constituyente clave en la barrera de permeabilidad. Existen al menos nueve clases moleculares de ceramidas, situado en el estrato córneo son exclusivos de piel (Hamanaka, 2006).

Estudios demuestran que disminuyeron los contenidos de ceramidas y/o la alteración de especies moleculares se producen en algunas enfermedades cutáneas asociadas con anormalidades en la barrera de permeabilidad, es decir, la dermatitis atópica (DA), la psoriasis y la ictiosis (Yamamoto *et al,* 1999), (Ushida *et al.,* 2015).

Por otra parte, ha sido demostrado recientemente que una menor especie de metabolitos de ceramidas, esfingosina, también contribuye a la formación de una estructura competente en la barrera de permeabilidad (Contreras *et al.,* 2006).

### 2.6.2 Diferencias entre ceramidas para la permeabilidad de la barrera epidérmica y ceramidas para la señalización

1. Localización

Como se indicó anteriormente, la ceramida de barrera se localiza en los espacios extracelulares del estrato córneo. A diferencia de la ceramida de señalización que regula la función celular en la membrana del plasma o en el compartimiento intracelular en las células, incluyendo capas nucleares de los queratinocitos epidérmicos.

1. Contenido

La ceramida en el estrato córneo está presente en cantidades milimolar, que contribuyen en la formación de la barrera epidérmica de permeabilidad (Holleran, 2006).

Mientras que la membrana del plasma o ceramida intracelular tiene niveles micromolares.

1. Especies moleculares.

Moléculas heterogéneas de ceramida están presentes en el estrato córneo, y tal heterogeneidad es requerida para la formación de estructuras uniformes de la membrana laminar. Se ha demostrado que las especies de ceramida que constan de ácidos grasos N-nonhydroxyl y esfingosina pueden regular procesos biológicos. Ciertas especies de ceramidas (longitudes de cadena unidas a amida de ácido graso 16) carecen de características antimitogénicas o proapoptóticas, lo que conduce a un aumento de la apoptosis en células escamosas de células de carcinoma en respuesta al retículo endoplásmico. Sin embargo, los requerimientos de estructura de ceramidas de señalización son en gran parte desconocidos (Ushida *et al.,* 2015).

## 2.7 Asociación entre fumadores pasivos y dermatitis atópica

Los estudios más recientes han tendido a mostrar una asociación entre el desarrollo de la dermatitis atópica en lactantes y la exposición pasiva al humo del tabaco (Hansen y Mangrio, 2010), aunque algunos estudios han informado resultados no concluyentes (Hancox *et al.,* 2008).

La dermatitis atópica afecta al 10% de los perros y, como en el humano la forma de la enfermedad, se caracteriza por un marcado prurito y sarpullido en la piel, cronicidad, junto con los brotes agudos de los síntomas cutáneos. En los perros, comienza en adultos jóvenes y persiste a lo largo de la vida del animal, mientras que, en los seres humanos, comienza en la infancia temprana y conduce a la denominada ''marcha atópica'' (Hillier, 2004).

Es difícil diferenciar clínicamente entre dermatitis atópica y alergia alimentaria en perros. En ambas especies, la dermatitis atópica es altamente heredable, con un fuerte componente familiar, ambiental y factores inmunológicos que también juegan un papel crítico en la determinación del fenotipo clínico de dermatitis atópica. Un estilo de vida interior se asocia fuertemente con el desarrollo de la enfermedad en los perros (Favrot *et al.,* 2010). Ácaros del polvo doméstico son los alérgenos más frecuentemente implicados en la atopia humana, pero el papel de los contaminantes, como el humo del tabaco, que se concentra en los ambientes interiores, también ha sido informada (Hansen y Mangrio, 2010).

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que existe una asociación entre altos niveles de exposición al humo de tabaco y la dermatitis atópica en perros, independientemente del sexo, la edad y la predisposición racial. Ellos son consistentes con los resultados de estudios que muestran un vínculo entre el tabaquismo pasivo y el desarrollo de la enfermedad atópica en niños. Como los perros comparten el mismo entorno que los seres humanos, pueden servir de centinelas para la salud humana (Olivry, 2012).

Estos hallazgos apoyan la búsqueda de la investigación sobre el potencial papel de fumador pasivo en el desarrollo de las enfermedades alérgicas en los seres humanos. Por otra parte, si los resultados se confirmaran en estudios futuros, podrían ser utilizados en la lucha contra el consumo de tabaco, en las campañas dirigidas específicamente a los dueños de mascotas que fuman o que viven con los fumadores. En una encuesta basada en la web el 28% de los dueños de mascotas que fumaban declararon que la información sobre los peligros de la exposición de sus mascotas al humo de segunda mano, motivaría que trataran de dejar de fumar o no fumar en lugares cerrados. Por otra parte, el 16% de los dueños de mascotas no fumadores que vivían con fumadores dijeron que solicitarán a los fumadores dejar de fumar para compartir sus hogares (Ka *et al.,* 2014).

## 2.8 Actualización del tratamiento en dermatitis atópica canina

El diagnóstico de dermatitis atópica canina se basa en las características clínicas, con exclusión de otras enfermedades con una presentación clínica similar. Por lo tanto, un diagnóstico clínico se puede hacer sin emplear necesariamente los procedimientos adicionales de diagnóstico, tales como la prueba cutánea intradérmica o serología IgE, aunque éstas pueden contribuir de toma de decisiones clínicas en términos de terapia dirigida. Se requiere manejo clínico racional de la dermatitis atópica canina, ya que la dermatitis atópica es por lo general una enfermedad de por vida que se puede controlar, pero rara vez curar (Saridomichelakis y Olivry, 2016); es por esto que la educación al cliente es fundamental.

La edad de aparición de la dermatitis atópica canina suele ser de entre 6 meses y 3 años y las características clínicas más importantes son la presencia de prurito, asociado con lesiones de la piel de una característica distribución alrededor de la boca, los ojos (especialmente con la presencia de conjuntivitis), las orejas, la exposición de los flexores del codo, carpo y del tarso, dígitos y la piel interdigital, parte ventral del abdomen, el perineo y la exposición ventral de la cola proximal. Los signos clínicos pueden ser estacionales o, más comúnmente, no estacionales o no estacional con exacerbación estacional (Marsella, 2013).

La patogénesis de la dermatitis atópica canina es compleja y no es particularmente bien entendida, con factores genéticos y ambientales que intervienen en la determinación de la susceptibilidad a la enfermedad clínica. La sensibilización ambiental para alérgenos y/o alérgenos de los alimentos, fuentes microbianas o de insectos pueden dar lugar a la infiltración de la piel por las células inflamatorias, la activación de las células residentes y la producción local de mediadores inflamatorios. Estos son factores contribuyentes en la disfunción de la barrera epidérmica, infecciones secundarias por *Staphylococcus pseudintermedius* y por *Malassezia pachydermatis*, factores psicógenos, y las enfermedades concurrentes de la piel (Saridomichelakis y Olivry, 2016). (Ver Figura N°2.2).

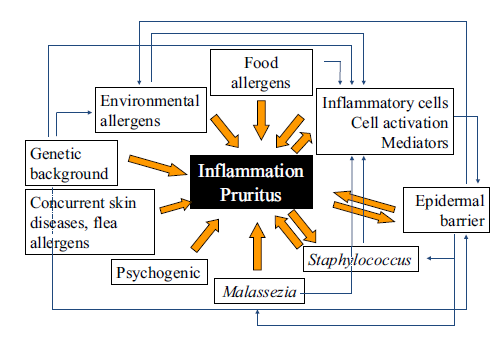


Figura N° 2.2 Factores patogenéticos responsables de la inflamación cutánea y prurito en perros con dermatitis atópica y sus interrelaciones (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

### 2.8.1 La sensibilización a alérgenos ambientales y la terapia dirigida

Los anticuerpos IgE, generados frente a alérgenos ambientales, son demostrables en un 80% de los perros afectados con dermatitis atópica, y hay una asociación temporal entre los signos clínicos de la enfermedad de la piel y el nivel de exposición a estos alérgenos (Marsella, 2013).

Los alérgenos ambientales pueden ser capturados por las células de Langerhans (células dendríticas inmaduras) que migran hacia los ganglios linfáticos y estos presentan, en el contexto de epítopos de péptidos unido al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II, a los linfocitos T CD4+. La diferenciación de las células T CD4+ vírgenes con el tipo T helper 2 mejora la maduración de alergenoespecíficos de las células B y la producción de IgE específica del alérgeno. La IgE circula y se une específicamente a la superficie de los mastocitos, a través su expresión del receptor de IgE de alta afinidad. Tras la exposición posterior, los alérgenos pueden penetrar en la epidermis y reticular IgE en la superficie de las células madres de la dermis, que conduce a la degranulación y la inmediata liberación de mediadores inflamatorios incluyendo histamina, seguido de una reacción de fase tardía que implica la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios, incluyendo leucotrienos (LT), prostaglandinas (PG) y diversas citoquinas que reclutar células inflamatorias en la piel. Los medicamentos antiinflamatorios como los corticosteroides y antihistamínicos se pueden emplear para proporcionar tratamiento sintomático de los signos clínicos (Ver Tabla N° 1). La terapia dirigida incluye la evitación del alergeno y el uso de la inmunoterapia específica de alérgeno (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

Tabla N° 2.1 Modalidades de tratamiento etiológico y sintomático de los diversos factores que están asociados con la inflamación cutánea y prurito en la dermatitis atópica canina.

|  |  |
| --- | --- |
| Factor | Tratamiento |
| Antecedentes genéticos | - |
| Sensibilización a alérgenos ambientales | Etiológico: Evitación, inmunoterapia alergenoespecífica.  Sintomático: Antihistamínicos. |
| Sensibilización a alérgenos alimentarios | Etiológico: Evitación. |
| Células inflamatorias, activación de células y mediadores. | Sintomático: Glucocorticoides (Sistémicos o tópicos), ciclosporina, tracolimus, oclacitinib, misoprostol, pentoxifilina, interferón omega felino. |
| Disfunción de la barrera epidermal | Sintomático: Ácidos grasos (suplemento oral, en la dieta o tópico), varios tratamientos tópicos. |
| Infección bacteriana | Etiológico: Antimicrobianos (sistémicos o tópicos). |
| Dermatitis por *Malassezia* | Etiológicos: Antifúngicos (sistémicos o tópicos). |
| Factores psicogenéticos | Sintomáticos: Antidepresivos tricíclicos, SSRI (inhibidores específicos de la recaptación de serotonina), antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), |

(Saridomichelakis y Olivry, 2016).

Dependiendo de la fuente de alérgeno, han surgido diversas estrategias para reducir la exposición a alérgenos ambientales, tales como un cambio en el ambiente del hogar, estilo de vida y rutina diaria del perro, eliminación mecánica o térmica de alérgenos, el uso de barreras impermeables, y, para los ácaros del polvo, el uso de acaricidas, reguladores del crecimiento o productos químicos que desnaturalizan sus alérgenos (Scott *et al.,* 2001).

La inmunoterapia alérgeno específica implica la inyección de cantidades crecientes de una medida de combinación de alérgenos, después de la identificación de aquellos contra los cuales han sido sensibilizados. Aunque se ha demostrado que este enfoque inmunoterapéutico mejora los signos clínicos de dermatitis atópica en muchos casos, su mecanismo de acción todavía no está claro (Keppel *et al.,* 2008).

Varios estudios observacionales abiertos han demostrado que la inmunoterapia alergenoespecífica es eficaz con la respuesta (por lo general, al menos el 50% observado mejora), las tasas varían entre 50% y 100% de los perros tratados. Desafortunadamente, hay relativamente pocos ensayos controlados o a largo plazo y sólo uno publicado controlado con placebo, que ha mostrado que la inmunoterapia alergenoespecífica es beneficiosa en los perros afectados con dermatitis atópica, asociada con la sensibilización a alérgenos ambientales (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

## 2.8.2 La sensibilización a alérgenos alimentarios y la terapia dirigida

La manifestación dermatológica más común de alergia a los alimentos es dermatitis pruriginosa, que es clínicamente indistinguible de dermatitis atópica. La sensibilización a alérgenos alimentarios se ve en hasta un 40% de los perros con dermatitis atópica. Sobre la base de un número bastante limitado de estudios de investigación, la dermatitis atópica inducida por alimentos probablemente se puede considerar como una reacción de hipersensibilidad, en lugar de una intolerancia no inmunológica a los alimentos (Fujimura *et al.,* 2011).

El método recomendado para la identificación de dermatitis atópica inducida por alimentos es llevar a cabo un ensayo dietético de restricción (típicamente durante 6-8 semanas), seguido por la provocación con el alimento anterior durante un máximo de 2 semanas. La investigación para las alergias alimentarias debe llevarse a cabo en todos los perros con signos clínicos no estacionales de la dermatitis atópica. Por otra parte, el diagnóstico de dermatitis inducida por alimentos no debe basarse sólo en la respuesta a la fase de dieta de restricción, sino también sobre la recaída durante la fase de provocación. El tratamiento a largo plazo de la dermatitis atópica inducida por alimentos se basa en la evitación del alérgeno, a través del uso de alimentos que carecen de los componentes de la dieta que desencadenan una respuesta alérgica, o por la alimentación de una dieta hipoalergénica genérica, varias de los cuales están ahora disponibles comercialmente (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

## 2.8.3 Terapias dirigidas a las células inflamatorias, la activación de células y mediadores de la inflamación

La degranulación de los mastocitos sensibilizados por IgE es un importante contribuyente a una reacción de hipersensibilidad de tipo 1. Los antihistamínicos (antagonistas de los receptores H1) interfieren con las respuestas efectoras seguido por la liberación de histamina, aunque algunos de estos fármacos también podrían inhibir la degranulación de las células madres. Por lo tanto, estos medicamentos representan un tratamiento específico contra la inflamación alérgica. Los antihistamínicos tipo I son de acción rápida, por lo general son baratos y tienen un relativamente buen perfil de seguridad, pero su eficacia en caninos es algo limitada. La falta de eficacia de los antihistamínicos, en los perros afectados con dermatitis atópica probablemente se refiere a que la histamina no es un importante mediador de la inflamación cutánea y prurito en esta enfermedad (Dell *et al.,* 2012).

Los antihistamínicos usados en en perros incluyen hidroxicina (2 mg/Kg dos veces al día por vía oral) y su metabolito activo, la cetirizina (1 mg/Kg una vez al día por vía oral) (Bizikova *et al.,* 2008).

Una estrategia para la terapia de combinación es establecer la dosis mínima de glucocorticoides para controlar los signos clínicos por la reducción secuencial de la dosis, luego, reducir esta dosis en un 50% y la adición en un antihistamínico (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

Además de los mastocitos, muchos otros tipos de células (queratinocitos, epidérmica de Langerhans, células dendríticas dérmicas, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos) pueden participar en la reacción inflamatoria asociada con la dermatitis atópica (Lee *et al.,* 2014).

La modulación farmacológica de estos mediadores puede lograrse mediante el uso altamente efectivo de anti-inflamatorios y fármacos inmunomoduladores (incluyendo glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina tales como inhibidores de ciclosporina o Janus quinasa tales como oclacitinib) y tal vez con algunos medicamentos de menor eficacia (misoprostol, pentoxifilina) o con interferón recombinante (Saridomichelakis M.; Olivry T.; 2016).

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos en la dermatitis atópica da como resultado la disminución del número de células inflamatorias y la reducción de la producción de mediadores inflamatorios que controla eficazmente tanto la inflamación y prurito cutáneo agudo y crónico (Pucheu-Haston *et al.,* 2005).

Las ventajas adicionales del uso de glucocorticoides incluyen su acción rápida y el bajo costo, mientras que sus efectos adversos, que incluyen poliuria, polidipsia, polifagia, la obesidad, la atrofia muscular, cambios de comportamiento, las infecciones bacterianas y fúngicas, demodicosis, atrofia de la piel y hiperadrenocorticismo iatrogénico, son una desventaja importante (Gadeyne *et al.,* 2014).

Puesto que los efectos adversos son más frecuentes con dosis más altas, la administración diaria y el uso a largo plazo de los glucocorticoides, su principal indicación es para el control de la dermatitis atópica aguda o signos clínicos episódicos de bengala. Los glucocorticoides son más adecuados para el tratamiento estacional de la dermatitis atópica y para su uso como un tratamiento paliativo a corto plazo, mientras que otros tratamientos terapéuticos se identifican e implementan, durante los primeros meses de inmunoterapia alergenoespecífica o durante las primeras semanas de tratamiento con ciclosporina. Sin embargo, en la práctica, los glucocorticoides sistémicos se utilizan a menudo a largo plazo, cuando los tratamientos alternativos no son eficaces o cuando hay limitaciones financieras de las opciones de tratamiento (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

Los glucocorticoides orales de acción corta (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) se pueden utilizar a largo plazo en perros afectados con dermatitis atópica con seguridad razonable. A corto plazo, la prednisona, prednisolona (0,5 a 1 mg / kg por vía oral) o metilprednisolona (0,4-0,8 mg / kg por vía oral) se pueden administrar una vez al día o dividida en dos dosis para la primera semana, seguida de una reducción de la dosis y la frecuencia que se debe adaptar a cada paciente (Olivry *et al.,* 2010).

Después de 2 semanas de tratamiento, se espera la resolución de los signos clínicos, aunque si este no es el caso, se debe sospechar de otras causas de los síntomas clínicos, tales como infecciones secundarias de la piel y dermatitis atópica inducida por alimentos. Si se planea un tratamiento a largo plazo, un régimen típico implica estrechamiento de la última dosis diaria a días alternos (administrado por las mañanas), seguido de una disminución gradual hasta que se establezca la dosis efectiva más baja. Los perros que reciben tratamiento a largo plazo deben ser monitorizados (incluyendo examen físico y cultivo de orina) cada 12 meses, así como cada vez que se sospecha de un efecto adverso (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

## 2.8.4 Las infecciones bacterianas y el enfoque terapéutico

En los estudios transversales, hasta el 66% de los perros afectados con dermatitis atópica mostró evidencia de infección bacteriana de la piel y estas cifras podrían ser incluso mayor si más estudios longitudinales se hubiesen realizado. Se han propuesto muchas explicaciones para la predisposición a pioderma en perros afectados con dermatitis atópica, incluyendo aumento de la expresión de moléculas de adhesión de la piel, disminución de la producción o disfunción de los péptidos antimicrobianos, disfunción de la barrera epidérmica, la inflamación crónica y el auto-trauma. La infección puede inducir o exacerbar la inflamación cutánea y hay pruebas de que los perros afectados con dermatitis atópica pueden sensibilizarse frente a antígenos bacterianos, o que pueden estar expuestos a componentes microbianos tales como superantígenos de *Staphylococcus spp*. Las infecciones bacterianas de la piel en perros afectados con dermatitis atópica tienden a ser recurrentes, y se repite la administración sistémica de fármacos antimicrobianos; esto conlleva el riesgo de contribuir a la aparición de resistencia a los antimicrobianos. Por esta razón, los medicamentos antimicrobianos sistémicos sólo deben utilizarse cuando se considere absolutamente necesario y deben ser seleccionados en base a las pruebas de sensibilidad in vitro, sobre todo cuando el perro ha sido tratado previamente con antibióticos. Los antisépticos tópicos siempre deben ser recomendados, ya sea solo o en combinación con medicamentos antimicrobianos sistémicos, para el tratamiento de pioderma y su uso a largo plazo es una buena estrategia para la prevención del pioderma recurrente (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

## 2.8.5 Dermatitis por *Malassezia* y el enfoque terapéutico

La dermatitis por *Malassezia* se ha descrito hasta en un 38% de los perros afectados con dermatitis atópica en los estudios transversales y es con frecuencia un problema recurrente. La *Malassezia* por sí misma exacerba la inflamación cutánea y, en comparación con la infección por *Staphylococcus pseudintermedius*, hay evidencia más robusta para el desarrollo de la hipersensibilidad a los antígenos de levadura en perros afectados con dermatitis atópica (Oldenhoff *et al.,* 2015).

Los signos clínicos de la infección no son específicos y pueden ser causados por *Malassezia spp.*, bacterias u organismos mixtos, por lo tanto, la citología es la prueba diagnóstica de elección. El tratamiento antimicótico sistémico y/o tópico puede ser beneficioso para el tratamiento y prevención de infecciones por hongos en los perros afectados con dermatitis atópica (Mueller *et al.,* 2012).

Una consideración específica en perros afectados con dermatitis atópica es la otitis externa alérgica, que puede dar lugar en algunos casos a la otitis media (Favrot *et al.,* 2010).

El tratamiento de infecciones bacterianas y de levadura óticas sigue los mismos principios como se describió anteriormente para las infecciones de la piel, el tratamiento por lo general se administra por vía tópica para la otitis externa y sistémicamente para la otitis media. El tratamiento sintomático de la inflamación alérgica, si es necesario, por lo general se basa en el uso de glucocorticoides tópicos, que también puede ser de beneficio como tratamiento preventivo después de la resolución de la infección y la inflamación aguda (Besignor *et al.,* 2012).

## 2.8.6 Evaluación de la terapia antimicrobiana

Las infecciones de la piel y los oídos son razones comunes por las que las lesiones y el prurito empeoran de forma aguda en perros con dermatitis atópica. Si las infecciones bacterianas o por hongos se identifican con alguna combinación de los signos clínicos, la citología y/o cultivo, en la terapia antimicrobiana se indican, normalmente utilizando una combinación de producto tópico con o sin medicamentos orales. Para infecciones de la piel, champús o soluciones que contienen anti-bacterianos (por ejemplo, clorhexidina, lactato de etilo, el triclosán) y/o antifúngicos (por ejemplo, miconazol, ketoconazol) son medicamentos beneficiosos. Debido a su secado y efectos irritantes, las formulaciones que contienen peróxido de benzoilo no se recomiendan en los perros con dermatitis atópica sin una crema hidratante tópica posterior. Si las lesiones de las infecciones cutáneas, bacterianas, o fúngicas, son localizadas, se indican ungüentos, cremas, geles o toallitas que contienen antisépticos (por ejemplo, clorhexidina), antibióticos (por ejemplo, mupirocina, ácido fusídico, clindamicina u otros) o medicamentos antifúngicos (por ejemplo, miconazol, clotrimazol, ketoconazol, terbinafina). Se debe advertir a los dueños de mascotas, vigilar los signos de empeoramiento del prurito y lesiones cutáneas tras formulaciones tópicas antisépticas. Si esto llegara a suceder, un cultivo bacteriano y la sensibilidad y/o un producto alternativo deben ser considerados. Si las lesiones de infección se han generalizado o son severas, normalmente se necesitan antibióticos sistémicos o medicamentos antifúngicos. Los veterinarios deben referirse a las prácticas recomendadas para el uso de los medicamentos antimicrobianos orales en sus respectivos países (Olivry *et al.,* 2010).

## 2.8.7 Comparación de la eficacia y seguridad de oclacitinib y ciclosporina para el control de la dermatitis atópica en perros

El Comité Internacional de Enfermedades Alérgicas de Animales describe las directrices para el tratamiento de la dermatitis atópica canina (Olivry *et al.*, 2010). Los tratamientos más eficaces basados en revisiones sistemáticas son los siguientes: agentes antiinflamatorios, incluyendo glucocorticoides tópicos y orales, ciclosporina por vía oral y tacrolimus tópico. La terapia antimicrobiana para controlar las infecciones bacterianas o fúngicas secundarias; baños con champús no irritantes; e inmunoterapia alergenoespecífica (Olivry y Bizikova, 2013).

No existe un protocolo de tratamiento universal y el tratamiento de la dermatitis atópica canina necesita ser adaptada a cada caso individual basándose en la respuesta a la terapia, la posibilidad de efectos adversos, el cumplimiento del propietario y el costo de los medicamentos. Los resultados de un estudio indicaron que la eficacia de oclacitinib para el control de la Dermatitis atópica canina es al menos tan buena como la de la ciclosporina oral y tiene un inicio de efecto significativamente más rápido. La reducción del prurito y de las lesiones cutáneas observadas en los perros tratados con oclacitinib reflejó de cerca los resultados de un estudio controlado con placebo llevado a cabo en perros donados en Estados Unidos, lo que sugiere una alta eficacia consistente de oclacitinib en poblaciones de perros con dermatitis atópica en diferentes regiones. El porcentaje de reducción de la puntuación en la escala analógica visual (VAS) del prurito basal y la proporción de perros que alcanzaron una reducción ≥50% respecto al valor basal fueron significativamente mejores en el grupo con oclacitinib en comparación con el grupo de ciclosporina en los días 1, 2, 7, 14 y 28 tras el inicio del tratamiento. Después del día 28, el nivel de prurito continuó mejorando en ambos grupos. Aunque no hubo evaluaciones programadas del propietario entre los días 28 y 56, no fue hasta las 8 semanas de tratamiento que se completó una mejora similar en el prurito en los perros tratados con ciclosporina en comparación con los perros tratados con oclacitinib. El efecto antiprurítico del oclacitinib fue rápido, con reducciones medias de prurito de 25,6% el día 1, 41,4% del día 2 y 63,2% del día 14. En contraste, el control del prurito en el grupo de ciclosporina fue más lento, con reducciones 6,5, 8,6 y 27,9% en los mismos días de estudio. Las puntuaciones de prurito en el grupo de oclacitinib habían vuelto a niveles similares a los observados al final del período de dos dosis diarias, lo que indica que una terapia de una vez al día con oclacitinib es adecuada para el mantenimiento una vez que la comezón aguda ha sido controlada. El Oclacitinib es un tratamiento dirigido para el control de la Dermatitis atópica canina, con un rápido inicio de acción y un buen perfil de seguridad. Basándose en los resultados de este estudio, el oclacitinib tiene un inicio de acción más rápido y una menor frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales que la ciclosporina administrada por vía oral (Little *et al.*, 2015).

## 2.8.7.1 Tolerancia de dosis oral repetida en perros Beagle tratados concomitantemente con ciclosporina y oclacitinib durante tres semanas

En este estudio, se estableció que la administración concomitante de ciclosporina y oclacitinib, cuando se administró según las instrucciones de su fabricante durante tres semanas consecutivas, fue muy bien tolerada en perros Beagle. Además, este estudio incluyó pequeños números (ocho por grupo de tratamiento) de una sola raza de perros y esta combinación de fármacos, si esta combinación se utilizara ampliamente, en una variedad de condiciones y en una variedad de razas de perros y edades, se conocerá la seguridad completa del tratamiento concomitante con oclacitinib y ciclosporina (Panteri *et al.*, 2016).

Tanto la ciclosporina como el oclacitinib han causado eventos adversos menores cuando se administran en monoterapia a perros con dermatitis atópica. La administración de cualquiera de estos fármacos se asocia a trastornos gastrointestinales transitorios incluyendo vómitos, diarrea o anorexia (Little, 2015).

En un ensayo controlado aleatorio que comparó la eficacia y la seguridad de la ciclosporina y del oclacitinib administrados solo a perros con dermatitis atópica, los perros tratados con cualquiera de los fármacos presentaron cambios suaves en los parámetros hematológicos o de química clínica, aunque los valores medios para ambos grupos de tratamiento permanecieron en la referencia. La falta de cambios consistentes en los parámetros de la patología clínica después de la administración de ciclosporina para el tratamiento de la dermatitis atópica también se ha documentado en una compilación de ensayos previamente publicados (Nuttall *et al.*, 2014). De manera similar, no se encontraron cambios relevantes en los valores de patología clínica en perros tratados con oclacitinib en el largo plazo (Cosgrove *et al.*, 2015).

En el presente estudio, los parámetros hematológicos y de coagulación evaluados permanecieron en el rango de referencia establecido para los Beagles mantenidos en esta investigación. No se observaron diferencias significativas en los valores entre grupos. Este estudio demostró que la administración concomitante de ciclosporina y oclacitinib durante tres semanas a perros Beagle fue muy bien tolerada y no aumentó la frecuencia o gravedad de signos clínicos anormales o anomalías de laboratorio más allá de los raros cambios asociados con la administración unica de oclacitinib. Se desconoce si estos hallazgos pueden extrapolarse a perros de otras razas y/o a perros con dermatitis atópica, pero no hay razones que sugieran lo contrario. Además, como los niveles sanguíneos del fármaco no se monitorizaron en este ensayo, no se detectó ninguna interacción entre los metabolitos de ciclosporina y oclacitinib; la eventualidad de dicha interacción debe evaluarse en estudios farmacológicos. Sin embargo, el oclacitinib parece ser una alternativa adecuada a la prednisolona para la terapia combinada durante la inducción del tratamiento con ciclosporina en perros con dermatitis atópica (Panteri *et al.*, 2015).

Todos los tratamientos se administraron con éxito, con los perros de ambos grupos que recibieron uno o ambos fármacos de acuerdo con el diseño del estudio. No hubo muertes, retiros u observaciones clínicas anormales realizadas después del tratamiento con oclacitinib dado solo o concomitantemente con ciclosporina. (Panteri *et al.,* 2016).

## 2.8.7.2 Eficacia y seguridad de oclacitinib para el control del prurito y lesiones cutáneas asociadas en perros con dermatitis alérgica canina

En este estudio realizado, las puntuaciones de escala analógica visual (VAS) del prurito (Ver Figura N°2.3) utilizado en los perros tratados con oclacitinib fueron significativamente más bajas que en los perros tratados con placebo en cada día de evaluación. Este estudio proporciona evidencia de la eficacia de oclacitinib en el control de prurito asociado con dermatitis alérgica en perros. Se observó una mejora muy significativa (P ≤ 0,0001) para todas las variables de eficacia en los perros tratados con oclacitinib en comparación con los perros tratados con placebo. Después de 7 días de tratamiento con oclacitinib, hubo una reducción del 65% en las puntuaciones de prurito (de picazón intensa a picazón muy leve) y una reducción del 64% en las puntuaciones de gravedad clínica (de "dermatitis moderadamente severa" a "dermatitis leve"). El 67% de los perros tratados con oclacitinib y el 29% de los perros tratados con placebo fueron considerados como éxito del tratamiento; la diferencia fue significativa, con propietarios y veterinarios notando una mejora sustancial en las puntuaciones de VAS de prurito y dermatitis. El estudio también evaluó el efecto del tratamiento de las pulgas en el éxito de la unificación del tratamiento. Dentro del grupo con oclacitinib, el porcentaje de perros que tuvieron éxito en el tratamiento fue similar independientemente de si recibieron o no recibieron tratamiento de pulgas (63,2% de éxito con el tratamiento de las pulgas y el 67,7% de éxito sin tratamiento pulgas). Dentro del grupo de placebo, aquellos perros que iniciaron el tratamiento de pulgas en el día 0, el porcentaje de éxito se duplicó a 51.9% es decir, la tasa de éxito aumentó. Por lo tanto, el oclacitinib parece mejorar el prurito y la dermatitis sustancialmente, dando a la piel dañada una oportunidad de curar, mientras que permite al veterinario tiempo para diagnosticar y tratar la causa subyacente. La rápida y efectiva reducción del prurito también podría mejorar en gran medida la calidad de vida de los perros afectados y sus propietarios. (Cosgrove *et al.,* 2013).

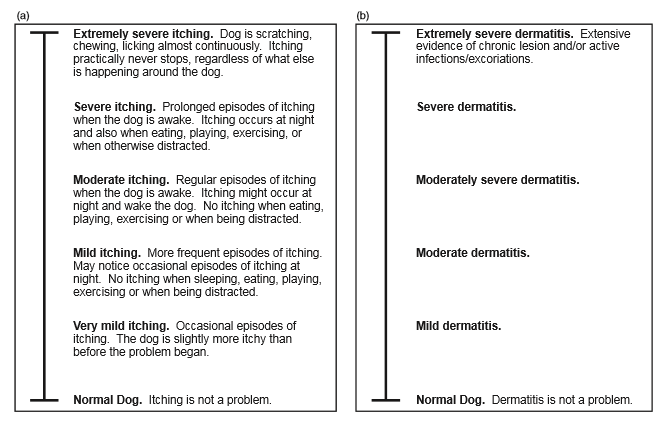


Figura N° 2.3 (a) Escala analógica visual mejorada (VAS) de prurito del propietario. (b) Dermatitis veterinaria mejorada (VAS) (Cosgrove et al., 2013).

## 2.8.8 Actividad antibacteriana residual del cabello canino tratado con pulverizaciones antimicrobianas tópicas contra *Staphylococcus pseudintermedius* in vitro

En el presente estudio se evaluó la actividad antibacteriana residual del cabello canino tratado con cuatro aerosoles antimicrobianos. Todas las pulverizaciones mostraron actividad antibacteriana durante los 10 días enteros y las zonas más grandes de inhibición del crecimiento bacteriano fueron observadas por la pulverización que contenía 2% de miconazol / gluconato de clorhexidina al 2% / TrizEDTA seguido por TrizEDTA / gluconato de clorhexidina al 4%, gluconato de clorhexidina al 3% / fitoesfingosina y finalmente, 1% de gluconato de clorhexidina / hidrocortisona. Los tamaños de las zonas de inhibición bacteriana no se correlacionaron directamente con la concentración de clorhexidina porque la pulverización que contenía 2% de miconazol, TrizEDTA y 2% de clorhexidina tenía una mayor inhibición del crecimiento bacteriano que los aerosoles que contenían clorhexidina al 4% Clorhexidina. Entre las posibles explicaciones de esto se incluyen las diferencias en la formulación por aspersión así como la presencia de ingredientes activos adicionales, tales como miconazol y TrizEDTA, creando efectos bactericidas individuales y/o sinérgicos (Mesman *et al.*, 2016).

El miconazol es un agente antifúngico imidazol que también tiene eficacia antibacteriana contra varios tipos de bacterias (Miller *et al.,* 2013). A bajas concentraciones, se ha demostrado que el miconazol es bactericida contra *S. aureus* desestabilizando las membranas celulares bacterianas (Sud y Feingold, 2013). También se ha demostrado que el miconazol tiene efectos sinérgicos con ciertos antimicrobianos. Un estudio evaluó la combinación de polimixina B y miconazol frente a ciertas bacterias Gram-negativas, Gram-positivas y levaduras. El índice de concentración inhibitoria fraccional media (FICi) para *S. intermedius* no mostró una acción sinérgica global, pero para algunas cepas individuales fue sinérgico y hubo una reducción de ocho veces de las concentraciones inhibitorias mínimas individuales (CIMs) cuando se usaron ambos fármacos. Se observó sinergia en *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Malassezia pachydermatis* y la combinación de fármacos redujo las CIM de cuatro a cien veces (Pietschmann *et al*, 2009). Otro estudio demostró inhibición sinérgica del crecimiento de *Microsporum canis* por miconazol y clorhexidina y mostró que una relación 1: 1 de ambos aislados (Perrins y Bond, 2003).

Un estudio anterior encontró que el champú que contenía gluconato de clorhexidina al 2% y miconazol al 2% tenía zonas más grandes de inhibición del crecimiento bacteriano que el gluconato de clorhexidina al 3% y que los champús de gluconato de clorhexidina al 4%. Asimismo, el presente estudio mostró que la pulverización que contenía 2% de miconazol y 2% de gluconato de clorhexidina tenía las mayores zonas de inhibición. Los resultados del presente estudio y del estudio anterior pueden sugerir una inhibición sinérgica residual del crecimiento de *S. pseudintermedius* mediante la combinación de miconazol y clorhexidina y podría ser objeto de futuros estudios. En conclusión, los resultados de este estudio apoyan el uso de aerosoles antimicrobianos en el tratamiento y / o prevención de la pioderma canina, ya que proporcionan actividad antibacteriana residual, al menos en los cabellos (Mesman *et al.*, 2016).

## 2.8.9 Eficacia de la palmitoiletanolamida ultramicronizada en la dermatitis atópica canina

En este estudio, la palmitoiletanolamida ultramicronizada (PEA-um) mejoró significativamente el prurito, las lesiones cutáneas y la calidad de vida en perros que sufrían dermatitis atópica canina moderada. En cuanto al prurito, la gran mayoría de los perros experimentó picazón leve o leve a moderada (72%) y otro 28% de picazón moderada a severa. El efecto de la palmitoiletanolamida ultramicronizada sobre el prurito fue el resultado primario en este estudio y fue estadísticamente significativo. Casi el 80% de los perros mejoraron en el primer mes. Esto es similar a los hallazgos previos de la ciclosporina (Burton *et al.*, 2004) y mejor que los reportados con tepoxalina y misoprostol, obteniendo estos últimos reducciones de prurito en el 46% y el 64% de los perros, respectivamente (Horvath-Ungerboeck *et al.*, 2004). En el presente estudio se observó una reducción del 36% en la puntuación media del prurito. Entre los informes publicados, el porcentaje de perros con prurito mejoró más del 50%, al final del estudio osciló entre el 11% y el 80% (Cosgrove *et al.*, 2013). Estos resultados se encuentran en el medio, siendo inferior al de la prednisolona (Olivry *et al.*, 2002) y superior al de los antihistamínicos (Eichenseer *et al.*, 2013).

Es razonable concluir que la PEA-um disminuyó el prurito a niveles normales en casi un tercio de los perros atópicos. Este resultado es similar, aunque ligeramente inferior, al que se informó en un estudio abierto a largo plazo de oclacitinib, donde se alcanzó el 38,5%. Además, el presente estudio indica que cuanto mayor es la gravedad inicial de las lesiones, más fuerte fue el efecto de la PEA-um. Esta última conclusión es clínicamente interesante y difiere de la reportada para la ciclosporina, donde no se encontró correlación significativa entre la puntuación de la lesión basal y el porcentaje de mejoría. Los hallazgos sugieren que la PEA-um, dentro de un enfoque terapéutico multifacético e integrado para la Dermatitis atópica, puede ser un tratamiento prometedor para perros con dermatitis atópica moderada y prurito moderado, con consiguiente mejora de la calidad de vida. (Cosgrove *et al.*, 2015).

# Capítulo 3: Objetivo y/o Hipótesis

## 3.1 Objetivo general

* Recopilar información actualizada en los aspectos etiopatogénicos y terapéuticos de la dermatitis atópica canina facilitando su entendimiento y abordaje clínico.

## 3.2 Objetivos específicos

* Caracterizar las bases inmunológicas de la dermatitis canina.
* Reconocer la importancia de la integridad funcional y estructural de la barrera epidermal.
* Resaltar aspectos relevantes de la expresión génica asociada a la dermatitis canina.
* Reconocer fundamentos teóricos en el tratamiento de la dermatitis atópica canina.
* Identificar las líneas de desarrollo actual en la terapéutica de la dermatitis atópica canina, resaltando la terapia dirigida.

# Capítulo 4: Materiales y método

## 4.1 Materiales

Para el desarrollo de esta monografía se realizará la búsqueda de información en bases de datos que agrupan prestigiosas revistas dentro del ámbito clínico de dermatología canina (Veterinary Dermatology, Journal of Veterinary Medical Science, Vet Immunol Immunopathol, Food and Chemical Toxicology); como también en buscadores como Google Scholar, Wiley, Science Direct, ISI Web of Science. Asimismo, se consultarán libros y tesis de ediciones actualizadas. Fue considerada la búsqueda de información en libros desde el año 2005 en adelante, buscando así obtener material científico actualizado relacionado al contenido a desarrollar.

## 4.2 Método

Para la presente revisión bibliográfica se realizará el desarrollo del marco teórico considerando material especializado en medicina dermatológica canina.

# Capítulo 5: Discusión

* Recopilar información actualizada en los aspectos etiopatogénicos y terapéuticos de la dermatitis atópica canina facilitando su entendimiento y abordaje clínico.

La dermatitis atópica canina es una enfermedad de la piel, genética, alérgica y prurítica, con predisposición inflamatoria; y rasgos clínicos característicos asociados con anticuerpos IgE dirigidos más comúnmente contra alérgenos medioambientales (Halliwell, 2006; Nodtvedt et al., 2007).

La edad de inicio puede variar entre el primer y el tercer año de edad, existiendo una sensibilización primaria durante los primeros cuatro meses de vida (Scott et al., 2002). La ruta de exposición es la vía percutánea, a través de áreas en contacto con el ambiente o áreas con micro traumatismo continuo, en el cual los sitios más comúnmente afectados son el área facial, oído externo, abdomen ventral y zona podal (Mueller, 2008). Las razas con predisposición son: Boxer, Chihuahua, Setter Gordon, Yorkshire, Shar Pei, Cairn Terrier, West Highland White Terrier, Lhasa Apso, Shih tzu, Fox Terrier de pelo duro, Dálmata, Pug, Setter Irlandés, Terrier de Boston, Retriever Dorado, Setter Inglés, Labrador, Cocker Spaniel, Schnauzer miniatura, Tervuren Belga, Shiba inu y Beaucerion; es importante destacar que la enfermedad también ocurre en perros mestizos (White, 1996). A pesar de que en algunos estudios no se hallaron predilección por un sexo, las hembras son quienes se ven mayormente afectadas (Scott et al., 2002). El signo clínico principal es el prurito intenso; lo que conlleva a cambios en el microclima cutáneo de los perros (Simou et al., 2005).

En relación a la actualización de la etiopatogenia de la dermatitis atópica canina, cabe señalar la importancia que han tenido nuevos antecedentes realizados en los últimos años, en los cuales autores coinciden en que la dermatitis atópica canina es una enfermedad multifactorial, en donde los factores genéticos y medioambientales juegan un rol importante para el desarrollo de esta enfermedad (Takahata *et al.,* 2007).

Pese a ser una enfermedad relativamente común, su patogenia no ha sido completamente dilucidada, limitando así las opciones terapéuticas para los animales afectados (Marsella et al., 2006).

A pesar de que la patogénesis de la dermatitis atópica ha sido atribuida a una anormalidad primaria del sistema inmune, estudios recientes indican que la inflamación en esta enfermedad, es resultado de anormalidades heredadas o adquiridas de la barrera dérmica. Este descubrimiento actual se basa en la reciente identificación de aberraciones genéticas en los constituyentes críticos de la barrera epidermal. Algunos investigadores creen que este es el evento primario en la patogénesis de la enfermedad. La sequedad de la piel es un sello de los pacientes con dermatitis atópica, como consecuencia de defectos en la barrera, lo que contribuye a un incremento en la pérdida de agua transepidermal dando como resultado una disfunción en la permeabilidad de la barrera, lo cual permite la colonización de microorganismos (Elias et al., 2008; Jung y Stingl, 2008).

Se han encontrado variadas similitudes entre la dermatitis atópica canina y la humana, teniendo ambas características fenotípicamente similares, aunque presentan características que las diferencian, siendo la más importante el enfoque terapéutico, ya que en la dermatitis atópica el énfasis que se le da al tratamiento tópico y la inclusión de la inmunoterapia dirigida es menor en comparación a la dermatitis atópica humana (Pucheu-Haston, 2016).

Resumiendo para entender de manera fácil la patogenia de la dermatitis atópica; los alérgenos que son absorbidos por vía percutánea se unen con la IgE alergenoespecífica sobre las células de Langerhans, donde son atrapados, procesados y presentados a los linfocitos T alérgeno específicos. Posterior a esto ocurre una expansión preferencial de células Th2 alergenoespecíficas, que producen interleuquinas 3, 4, 5, 6, 10 y 13. El desequilibrio entre las células Th2 5 alergenoespecíficas (con un incremento resultante en la producción de IgE alergenoespecífica estimulada por la IL-4) y las células Th1 alergenoespecíficas (con una reducción resultante en la inhibición de la generación de IgE alergenoespecífica por acción del IFN-γ) culmina en el incremento de la producción de IgE alergenoespecífica por los linfocitos B (Scott et al., 2002a)

Es probable que el tratamiento de la dermatitis atópica canina no tenga éxito si no se reconocen todos los factores que intervienen, ya sean genéticos como medioambientales (Patel *et al.*, 2010), por lo cual es importante entender la patogénesis de esta enfermedad.

En el tratamiento de la dermatitis atópica canina existe un punto de gran importancia, la educación a los propietarios del animal, explicarles que debido a que es una enfermedad de fuerte componente genético, el tratamiento habrá que seguirlo, con mayor o menor intensidad, durante toda la vida del animal. Ya que no existe una curación de la enfermedad, sino medidas terapéuticas y cambios en el estilo de vida que mejoran mucho el cuadro clínico del animal (Olivry *et al.,* 2010).

* Caracterizar las bases inmunológicas de la dermatitis canina.

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad cutánea prurítica frecuente, multifacética, la cual tiene una etiopatogenia compleja. En los últimos años, un notable progreso en la comprensión de la dermatitis atópica canina ha llevado a nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Las nuevas actualizaciones acerca de la patogenia de la dermatitis atópica canina indican que:

No siempre está relacionada a IgE

Aunque la inmunoglobulina E (IgE) es un componente importante en la dermatitis atópica, estudios recientes han demostrado que la dermatitis atópica no siempre es mediada por IgE (Olivry *et al.,* 2010). Como en los seres humanos, un pequeño subconjunto de perros con dermatitis atópica no tiene detección por serología o pruebas intradérmicas-IgE específica alérgeno. Esta forma de dermatitis atópica se ha referido recientemente a atópico como la dermatitis (DeBoer, 2004).

Desregulación Inmune e Inhibición de JK (Janus quinasa)

La desregulación inmune en la piel de los perros atópicos conduce a la sobreproducción de mediadores pro-inflamatorios y pruritogénicos, tales como las citocinas T-helper tipo-2, incluidas las interleuquinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (Olivry *et al.,* 2010).

Más recientemente, se demostró que la IL-31 desempeña un papel importante en la dermatitis atópica canina, induciendo inflamación y prurito en perros atópicos mediante la activación de la transducción de señales de Janus quinasa (JK) (Gonzales *et al.,* 2013). Esto condujo al desarrollo del inhibidor de JK, maleato de oclacitinib (Gonzales *et al.,* 2014).

Anomalías en la barrera cutánea

Cada vez hay más pruebas de que los perros con dermatitis atópica tienen anomalías en la barrera epidérmica, incluyendo la composición anormal de lípidos y ceramidas, lo que resulta en (Marsella, 2012):

• Piel seca debido al aumento de la pérdida de agua transepidérmica.

• Aumento de la penetración de los alérgenos en la piel con la estimulación de la respuesta inmune.

• Mayor susceptibilidad a irritantes e infecciones, contribuyendo significativamente a la gravedad de la enfermedad.

Este nuevo entendimiento ha conducido a enfoques actualizados para evitar la exposición alérgica y microbiana, y el desarrollo de nuevas terapias para restaurar o proteger la barrera cutánea de los perros atópicos (Marsella et al., 2011), (Marsella, 2012).

Rol de las Infecciones secundarias

Las infecciones bacterianas y de levadura son comunes en los perros atópicos, y son factores contribuyentes importantes en la patogénesis de la dermatitis atópica debido a (DeBoer y Marsella, 2001):

• Aumento de la adherencia y colonización de la piel atópica por estafilococos

• Evidencia de que las exotoxinas estafilocócicas sirven como superantígenos y, por lo tanto, aumentan la respuesta inflamatoria cutánea.

• Reducción de la producción de péptidos antimicrobianos (por ejemplo, defensinas, cathelicidinas) por células epidérmicas.

• Hipersensibilidad bacteriana y de *Malassezia*, que indica un papel probable para la inmunoterapia específica de alérgenos.

Estos hallazgos, junto con la mayor incidencia de resistencia bacteriana, han conducido a que existan nuevas estrategias en la terapia antimicrobiana.

Impacto de la alergia alimentaria

Por esta razón, recientemente se propuso subdividir la dermatitis atópica canina en dermatitis atópica inducida por alimentos y la dermatitis atópica no inducida por alimentos, apoyando la investigación de posibles alérgenos alimentarios en los perros atópicos, particularmente aquellos con signos de todo el año (Olivry *et al.,* 2010).

* Reconocer la importancia de la integridad funcional y estructural de la barrera epidermal.

La barrera epidermal juega un rol importantísimo en la dermatitis atópica canina, ya que la dermatitis atópica se encuentra asociada a la disfunción de la barrera epidermal tanto estructuralmente como funcional. Una repetitiva supresión de la permeabilidad de la barrera cutánea produce una inflamación debido a una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias (Hatano, 2015). Entre los mecanismos que participan en la disfunción de la barrera de permeabilidad asociado a inflamación alérgica, podemos encontrar la filagrina, la cual es una molécula que desempeña un papel importante en la homeostasis de la barrera (Lee *et al*, 2011), demostrándose que un aumento de la expresión de esta molécula podría ser beneficiosa para la restauración de la función de la barrera y también impidiendo la aparición de la dermatitis atópica en un estudio realizado en modelos murinos (Otzuka *et al*, 2014). Otro de los mecanismos asociados es el receptor alfa activado por el proliferador peroxisoma (PPAR) donde la activación del PPAR estimula la síntesis de lípidos y la diferenciación epidérmica y de esta manera acelera la recuperación de la disfunción de la barrera de permeabilidad (Hatano, 2015). Dentro de los mecanismos asociados a la disfunción de la barrera encontramos el pH subcutáneo, el cual al elevarse produce defectos en la barrera epidermal (Elias, 2008), por lo cual la mantención de un pH acido impide altamente la aparición de dermatitis atópica en ratones expuestos a hapteno (Lee *et al,* 2014).

* Resaltar aspectos relevantes de la expresión génica asociada a la dermatitis canina.

La patogénesis de la enfermedad en los seres humanos y los perros está asociada fuertemente con una hiper-reactividad inmunológica, aunque la función de barrera de la piel, la colonización microbiana y la infección también pueden tener un papel (Olivry y Hill, 2001). Si bien se sabe que la dermatitis atópica canina no es causada por un solo gen defecto, y, al igual que en la dermatitis atópica humana, es un trastorno poligénico con el complejo hereditario y las influencias de las interacciones ambientales (Sutter *et al.,* 2004).

La sensibilización ambiental para alérgenos y/o alérgenos de los alimentos, fuentes microbianas o de insectos pueden dar lugar a la infiltración de la piel por las células inflamatorias, la activación de las células residentes y la producción local de mediadores inflamatorios (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

* Reconocer fundamentos teóricos en el tratamiento de la dermatitis atópica canina.

El tratamiento de la dermatitis atópica canina está enfocado principalmente en tratar causas secundarias que contribuyen en la enfermedad, en el tratamiento específico y el tratamiento sintomático.

Tratamiento causas secundarias:

1. **Tratamiento frente a las infecciones:** Un tratamiento adecuado frente a las infecciones secundarias, basado tanto en antibióticos sistémicos como tópicos, puede conseguir un estado casi normal del animal (Carloti, 1996). En la dermatitis atópica canina, será solo tratado en caso de que se dé recurrencia regular de pioderma y/o si los síntomas de la DAC se convierten en un problema para el perro. También muchos perros atópicos, aún sin síntomas visibles de pioderma secundaria, responden a un tratamiento a base de antibióticos correctamente llevado. Un verdadero síndrome de crecimiento bacteriano es admisible en estos casos: el médico trata con antibióticos a los pacientes que, después de realizar tests citológicos, muestran un gran número de cocos en la flora superficial (realizando de este modo un test terapéutico empírico). El mismo razonamiento es aplicable también en casos de dermatitis por *Malassezia*, que requieren terapia sistémica, a base de ketoconazol, y terapia tópica, con un cuidadoso seguimiento (Guillat, 1999).
2. **Tratamiento de la dermatitis alérgica a las picaduras de pulga (DAPP):** En la dermatitis atópica canina es importante un buen control de las pulgas, ya que este puede acabar con la dermatitis alérgica a sus picaduras y por lo tanto, en ciertos casos, se puede conseguir que el perro esté por debajo del umbral del prurito; en estos casos no es necesario el tratamiento de la atopia si no son obvios los signos clínicos. Si no fuera el caso, se debería tratar mientras se lleva a cabo un tratamiento antiparasitario estricto (Carlotti y Jacobs, 2000).
3. **Manejo de la reacción alimentaria:** Se discute sobre la similitud de la intolerancia alimenticia y la DAC y llevar a cabo una dieta de eliminación es relativamente fácil (Chesney, 2001).
4. **Tratamiento de la queratoseborrea:** En la dermatitis canina atópica puede presentarse un cuadro de queratoseborrea, especialmente en casos crónicos. El tratamiento es principalmente tópico, aunque los ácidos grasos esenciales por vía oral tienen su utilidad. Los champús y los humectantes son útiles en la terapia de la queratoseborrea (Carlotti y Besignor, 2002).
5. **Tratamiento de la otitis externa:** La otitis externa es uno de los rasgos de la dermatitis atópica canina que cursa con inflamación del conducto auditivo exterior y pabellón auricular. De forma secundaria se dan infecciones bacterianas y fúngicas y la persistencia de factores como la hiperplasia de la epidermis y la secreción de las glándulas sebáceas y apocrinas llevan a una cronicidad. Es típico que al comienzo aparezca como una otitis eritematoceruminosa que va convirtiéndose en supurativa. La liquenificación, alopecia y las costras de los pabellones requieren tratamiento. Se deberían utilizar de forma regular limpiadores auriculares, 2-3 veces/semana. Hay gran número de preparados auriculares en el mercado, de fácil aplicación y efectivos, que contienen antibióticos, antifúngicos, y corticoesteroides. Si estamos frente a una otitis supurativa y/o la secreción presenta bacilos en el frotis, la elección se debe efectuar después de realizar un cultivo y un test de sensibilidad. Los corticoesteroides disminuyen el prurito, el dolor, la reacción proliferativa y la secreción de cerumen. La antibioterapia sistémica suele ser de utilidad en caso de dermatitis atópica canina con otitis externa, especialmente en las supurativas, ya que suelen ir asociadas con otitis media. El tratamiento quirúrgico puede evitarse en muchos casos con un tratamiento médico adecuado. La cirugía falla a menudo por falta de diagnóstico y seguimiento de la DAC (Harvey *et al.,* 2001).
6. **Tratamiento de la dermatitis piotraumática:** En la dermatitis atópica canina es frecuente y hay que diferenciarla de la foliculitis piotraumática (que se presenta con pústulas satélites). Aunque cura espontáneamente en unos días, el tratamiento basado en depilado y lavado con champús, seguido de la aplicación de cremas a base de antibióticos y corticoesteroides, suele ser beneficioso. Si cursa con mucho prurito y dolor puede ser de utilidad la administración de glucocorticoides por vía sistémica durante un corto periodo de tiempo (Holm *et al.,* 2004).

Tratamiento específico

1. **Evitar el contacto con los alérgenos:** Es en teoría el tratamiento de elección y el ideal para todos los casos de dermatitis alérgica. Evitar totalmente los alérgenos podrá permitir que el animal se sitúe por debajo de su umbral de prurito, que se corresponde con el umbral alérgico. Es muy difícil llevarlo a cabo en el caso de los pólenes, sin embargo es posible en otros casos como plumas (almohadas, aves, entre otros) y tejidos. Levaduras y mohos pueden controlarse con un manejo adecuado, como por ejemplo la utilización de un spray antifúngico o de pinturas antirnoho (Hart *et al.,* 1992). Sin embargo, el papel de estos alérgenos en la dermatitis atópica del perro es rnínirno (Carlotti y Costargent, 1994) y la importancia de plumas y tejidos radica en que son una fuente de ácaros del polvo (Prélaud y Olivry, 1998).

Hay varios medidas contra los ácaros del polvo y se deberían utilizar en el caso del perro atópico (Magalon, 1994). Eliminar las tapicerías, alfombras, cortinas, cojines; aspirar con un aspirador con filtro de gran eficacia, que no deje partículas suspendidas en el aire; utilizar aparatos purificadores de aire, sprays acaricidas, foggers (muchas contienen sustancias IGR y agentes desnaturalizantes, como ácido tánico, muy eficiente frente a heces de ácaros y esporas) (Hart *et al.,* 1992): pinturas antiácaros (también insecticidas y antimohos); cojines o fundas que se puedan lavar a temperaturas elevadas y utilizar fundas para asmáticos si fuera necesario (por ejemplo a base de teflón, aunque tienen un coste elevado). La prevención frente a los ácaros puede ser eficaz en la dermatitis atópica humana, pero sólo un estudio preliminar ha sido publicado en dermatología canina (Swinnen y Vroom, 2004).

1. **Inmunoterapia específica:** La inmunoterapia específica (hiposensibilización o desensibilización) se ha utilizado, en medicina humana, desde principios del siglo XX para el tratamiento del asma y rinitis alérgica, pero nunca en dermatología (también usada en algún caso de hipersensibilidad a la picadura de hymenoptera). La primera explicación de la eficacia de la desensibilización en humanos fue la producción de IgE bloqueantes que se unirían al alérgeno antes de que se éste se uniese a la IgE. Hoy en día se han expuesto diferentes mecanismos: la intervención de otros anticuerpos anti-lgE, así como la posibilidad de complejos inmunes IgG específicos de alérgenos reguladores de la respuesta inmune (Griffin y Hillier, 2001).

La elección de alérgenos depende principalmente de los resultados de los test in vivo o in vitro. Los test intradérmicos, si se llevan a cabo correctamente, representan la referencia para identificar los alérgenos responsables. Se prefiere el uso de alérgenos estandarizados biológicamente incluso al uso de técnicas humanas. El uso de la técnica ELISA como técnica diagnóstica es alentadora debido a su simplicidad. Su especificidad a menudo es baja (Codner y Leesard, 1993), hay controversia respecto a la reproductibilidad y sensibilidad que puede ser tan alta (lo que hace que el valor predictiva sea bajo), que invalida el test (Bond *et al.,* 1994).

Tratamiento específico

1. **Glucocorticoides:** Son los fármacos más efectivos para el tratamiento sintomático de las dermatitis alérgicas. Tienen un gran efecto antipruriginoso y antiinflamatorio; actúan casi a nivel de todas las fases inflamatorias e inmunológicas. Su efecto, sin embargo, es muy variable: un paciente puede responder de diferente manera a distintos corticoesteroides y el mismo paciente puede responder de diferente manera frente a un único corticoesteroide. El efecto disminuye con el tiempo y se necesitan dosis más elevadas. Se pueden utilizar de forma tópica o sistémica. La aplicación tópica es de valor limitado por el pelo, pero podría ser interesante en algunos casos de DAC (champús y sprays con glucorticoides que se usan más en Norte América que en Europa). La terapia sistémica debería limitarse a la administración oral de prednisolona o metilprednisolona (0.5-1 mg/Kq por día durante 5-7 días y seguido de 1 mg kg cada 2 días durante el tiempo más corto posible). La administración de corticoesteroides tiene efectos secundarios. Los más importantes son poliuria-polidipsia, polifagia, hepatomegalia, inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, sequedad de piel y pelo, alopecia (síndrome de Cushing iatrogénico por la repetición de inyecciones de corticoides de larga duración), inmunosupresión local que puede dar lugar a piodermas, dermomicosis y dermatofitosis. Se deberían considerar las siguientes normas a la hora de utilizar glucocorticoides, debido a sus efectos a largo plazo: usarlos lo menos posible y a la dosis más baja posible, preferentemente en días alternos y sólo si se han considerado insuficientes las alternativas antipruriginosas (Carlotti, 2005).
2. **Sustancias no esteroides de uso tópico:** Debido a la penetración de los alérgenos por vía transcutánea, en la piel el efecto de eliminación de los champús probablemente sea beneficioso. Los champús antiseborreicos, sprays y humectantes se pueden usar en el tratamiento de xerosis. Algunos de ellos contienen extractos coloidales de avena con efecto antipruriginoso. En Norte América existe una loción a base de pramoxin (anestésico local) que, utilizada varias veces, puede ayudar (Scott *et al.,* 2000). Sprays aplicados localmente, a base de mentol y extracto de hamamelis, pueden calmar el prurito en zonas de eritema y excoriación. Recientemente ha sa lido al mercado un champú con ácido linoleico (que refuerza la barrera lipídica), mono-oligosacáridos, vitamina E (efecto inmunorregulador) y piroctona alamina (antiséptico). Ha salido al mercado también una loción a base de mono-oligosacáridos, vitamina E, ácido linoleico y chitosanida, que se puede utilizar junto con el champú arriba mencionado. En un estudio reciente, el 48% de los perros atópicos tratados con la combinación champú y loción tenían, después de 3 semanas, más del 50 % de reducción de tanteo clínico y el 76 % de los perros tratados tenían más del 30 % de reducción de tanteo (Rème *et al.,* 2004.) Recientemente, dos estudios controlados han demostrado la eficacia del tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina, sobre lesiones localizadas de DAC (Besignor y Olivry, 2005).
3. **Antihistamínicos:** Los antihistamínicos H1 pueden ser de utilidad, mientras que los H2 son ineficaces. Se han realizado un gran número de estudios, pero no hay evidencias suficientes y concluyentes sobre la eficacia de los antihistamínicos en el tratamiento de DAC (Cook *et al.,* 2004). Quizás los de mayor eficacia sean: clemastina, c1orfenhidramina, hidroxizina, oxatomida y difenhidramina, con un resultado de 20-30%, aunque la posología de elemastina es usualmente demasiado baja (Hanson *et al.,* 2004). Sin embargo, sólo se ha llevado a cabo un estudio doble ciego contra placebo y utilizando astemizol, c1emastina y trimeprazina. Además hay ciertos productos muy utilizados como la oxatomida (que bloquea el calcio intracelular) o el ketotifeno (que bloquea otros mediadores), que no han sido evaluados. La baja tasa de éxitos de estos anti H1, justifica la realización de ensayos durante al menos una semana, hasta que se obtengan resultados satisfactorios. La trimeprazina, que sola es ineficaz, disminuye la dosis necesaria de prednisona (Paradis *et al.,* 1991). Tres estudios demuestran el efecto sinérgico entre ácidos grasos esenciales y los antihistarnlnicos (Olivry *et al.,* 2001). Por lo tanto, es posible, el control de casos con el tratamiento basado en esta asociación, incluso en aquellos casos en que por separado no son capaces de controlar la situación.
4. **Ácidos grasos esenciales (AGE):** Los ácidos grasos estudiados son poliinsaturados, administrados por vía oral, especialmente el ácido eicosapentanoico (que es un omega 3) y el ácido gamma linoleico (que es un omega 6). Estos ácidos grasos esenciales compiten con el ácido araquidónico en la cascada de síntesis de eicosanoides, donde se forman leucotrienos y prostaglandinas con actividad anti-inflamatoria, o al menos con acción proinflamatoria, bastante menos significativa que la observada con metabolitos producidos del ácido araquidónico. Las dosis son variables y empíricas. (Carlotti, 2005). La respuesta de los perros atópicos a AGE es variable y no existe ningún suplemento nutricional, ni dieta, adecuada para todos los perros. Por ello se deben probar diferentes productos, al igual que sucede con los antihistamínicos. Los ácidos grasos esenciales, administrados a dosis elevadas, pueden dar lugar a diarrea y halitosis. Hoy en día se utilizan junto con otros antipruriginosos. La administración de dietas elaboradas con un ratio omega 3/omega 6 adecuado, serán, probablemente, de utilidad (Scott *et al.,* 1997).
5. **Antiinflamatorios no esteroideos sistémicos:**

Antidepresivos y psicotrópicos: La fluoxetina, agente antidepresor que inhibe la captura de la serotonina yamitriptilina, es un antidepresivo tricíclico, con una acción anti H1 de eficacia moderada, que da unos buenos resultados comparables a los mejores antihistamínicos (20-30%) (Carlotti, 2005).El dextrometorfano no es eficaz (Moriello, 2005).

Inhibidores de leucotrienos: Se han utilizado en algunos estudios. El Zileuton por ejemplo, no ha sido muy efectivo, en un estudio contra placebo (Crow *et al.,* 2001).

Misoprostol: Análogo de prostaglandina E, ha demostrado efecto moderado, incluido un estudio doble ciego contra placebo (Olivry *et al.,* 2003).

Inhibidores de la fosfodiesterasa: La arofilina, en un estudio comparativo (Ferrer y Alberola, 1999), ha demostrado una eficacia moderada, pero una mala tolerancia, y la pentoxifilina ha sido relativamente poco eficaz (en un estudio doble ciego contra placebo) (Marsella y Nicklin, 2000).

Inhibidores de la calcineurina: La ciclosporina (por vía oral) es una droga tan efectiva en el tratamiento de DAC como en el ser humano. Esto queda demostrado en dos estudios doble ciego contra placebo (Steffan *et al.,* 2005). Además, no se han encontrado diferencias significativas en estudios comparativos realizados recientemente con prednisolona y metilprednisolona (Steffan *et al.,* 2003). Sin embargo, en otro estudio, las recaídas en 2 meses fueron más numerosas y rápidas en perros tratados con metilprednisolona (87 %, media 28 días), que en aquellos tratados con ciclosporina (62 %, media 41 días), con lesiones menos graves en estos últimos (pero con prurito igual) (Steffan *et al.,* 2004). Se ha demostrado que es posible administrar la ciclosporina cada dos días, en el 39 % de los casos, después de 4 semanas de tratamiento, y cada dos días, o dos veces por semana, después de 12 semanas de tratamiento (en 36 % Y 22 % de los casos respectivamente)". Además, en un estudio reciente, el tratamiento fue interrumpido entre los 6 y 24 meses, en 45 % de los casos debido a fracasos (22 %) o éxitos (24 %) sin recaída (en un plazo de 3 a 22 meses). Así se justifica un tratamiento a largo plazo (unos meses) con ciclosporina y después el tratamiento se detiene hasta que aparece una recaída (Radowicz y Power, 2005).

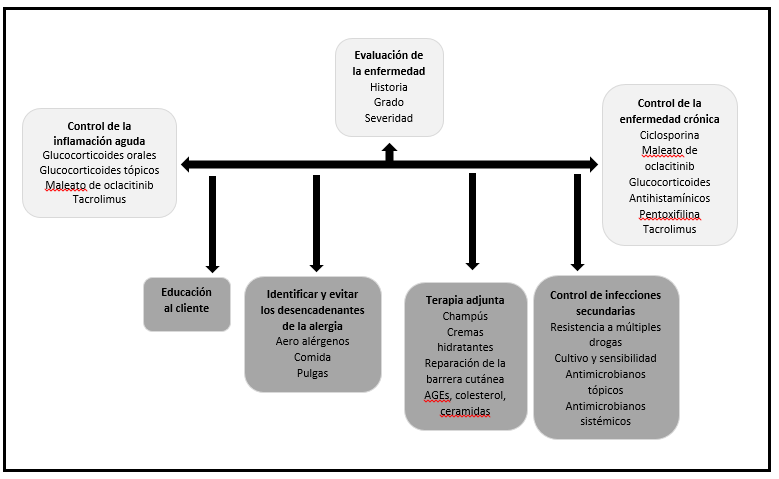
Agentes varios: Capsaicin: no se ha visto efectividad (Marsella y Olivry, 2001). Acidos grasos copolímeros inyectables han demostrado más eficacia que una combinación de antihistamínicos (Ewert y Daems, 2001). Preparados a base de hierbas chinas: han demostrado eficacia en dos estudios (Nutall *et al.,* 2004). Homeopatía: malos resultados (Scott *et al.,* 2002).

* Identificar las líneas de desarrollo actual en la terapéutica de la dermatitis atópica canina, resaltando la terapia dirigida.

Múltiples factores patogenéticos son responsables de la inflamación cutánea y prurito en perros afectados con Dermatitis atópica. Los pasos iniciales de un plan diagnóstico y terapéutico racional deben incluir medidas preventivas contra los ectoparásitos y el tratamiento de las infecciones cutáneas existentes. Esto debe ser seguido por un tratamiento tópico proactivo para prevenir o retrasar las recaídas clínicas cuando tienden a ser recurrentes y la implementación de un ensayo de eliminación / provocación de alimentos, seguido de la alimentación de la dieta bien tolerada en casos con reacciones adversas a los alimentos. Luego, dependiendo de la gravedad de los signos clínicos de la Dermatitis atópica y las expectativas del propietario, se puede implementar tratamiento sintomático y/o tratamiento etiológico para la alergia ambiental (prevención de alérgenos, inmunoterapia dirigida). El tratamiento sintomático debe adaptarse a las necesidades individuales del paciente y del propietario, teniendo en cuenta la eficacia, la seguridad, el coste y las preferencias personales del propietario. El enfoque del tratamiento debe ser reevaluado con regularidad y de forma rutinaria, particularmente con todos los signos clínicos de AD, y modificado. El éxito de la clave a largo plazo es a menudo combinar tratamientos para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos (Saridomichelakis y Olivry, 2016).

Enfoque Terapéutico y Evidencia de Eficacia

La Dermatitis atópica canina es una enfermedad incurable que tiene un impacto perjudicial en la calidad de vida de los animales afectados y sus dueños. No hay un tratamiento universal; por lo tanto, es crucial establecer un plan de tratamiento multimodal individualizado y efectivo, lo más pronto posible, basado en la calidad de vida del paciente, la respuesta al tratamiento, los posibles efectos adversos, el cumplimiento del propietario y los costos de medicamentos (Ver Figura N° 5.1) (Koch, 2015).

  
Figura N° 5.4 Tratamiento integrado para Dermatitis atópica canina (Koch, 2015).

Las recientes revisiones sistemáticas de eficiencia basadas en la evidencia (Tabla N° 5.1) (Olivry *et al.,* 2010) y las directrices publicadas por el Grupo de Trabajo Internacional sobre dermatitis atópica canina (Olivry *et al.,* 2010) proporcionan recomendaciones y nuevos enfoques para las intervenciones terapéuticas, basadas en si el paciente está experimentando una inflamación aguda o lesiones cutáneas crónicas.

Tabla N° 5.2

|  |
| --- |
| Revisión Basada en la Evidencia: Varias Terapias para el tratamiento de la dermatitis atópica canina |
| BUENA EVIDENCIA DE USO |
| Ciclosporina oral  Glucocorticoides |
| EVIDENCIA JUSTA PARA EL USO |
| Misoprostol  Pentoxifilina  Interferon gamma recombinante subcutáneo  Acepomato tópico de hidrocortisona  Tacrolimus tópico  Triamcinolola tópica |
| EVIDENCIA INSUFICIENTE PARA O CONTRA EL USO |
| Ácido ascórbico  Aspirina  Terapia de hierbas chinas  Ciproheptadina  Gabapentina  Homeopatía  Antibióticos inmunomoduladores (Doxiciclina)  Maropitant  Masitinib maleato  Antihistamínicos orales o tópicos de primera o segunda generación  Papaverina  Capsaicina tópica  Pramoxina tópica  Tranilast  Antidepresivos tricíclicos (Doxepina, Amitriptilina) |
| EVIDENCIA JUSTA CONTRA EL USO |
| Aerofilina  Antagonista de los receptores cisteinil leucotrienos  Inhibidores de la síntesis de leucotrienos |

(Olivry *et al.,* 2010).

En relación al manejo terapéutico, este se basa en la administración de medicamentos antiinflamatorios y antipruriginosos:

Glucocorticoides tópicos

Esta forma de terapia es más adecuada para el uso a corto plazo, particularmente en las inflamaciones agudas, una o dos veces al día, para prevenir posibles efectos adversos, como la atrofia cutánea y la calcinosis cutánea (Olivry *et al.,* 2010). Hay evidencia justa de eficacia de 0,015% de acetónido de triamcinolona y spray de aceponato de hidrocortisona para el tratamiento de la dermatitis atopica canina (Koch *et al.,* 2012). Otros glucocorticoides tópicos de uso común incluyen valerato de betametasona y crema de furoato de mometasona (Koch, 2015).

Glucocorticoides orales

Existe una buena evidencia que demuestra la alta eficacia de los glucocorticoides orales para el tratamiento de la dermatitis atópica canina:

• Son de acción rápida y, durante muchos años, han sido el tratamiento principal de la dermatitis atópica canina, especialmente durante los brotes agudos.

• Son una opción de tratamiento menos ideal para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad crónica debido a su amplia respuesta antiinflamatoria inespecífica y muchos efectos adversos potenciales.

• Es importante reconocer, sin embargo, que algunos perros atópicos pueden requerir glucocorticoides a largo plazo cuando otras terapias fallan, inducen efectos adversos o no pueden ser intentados debido a las limitaciones financieras del cliente. Si se requieren glucocorticoides sistémicos a largo plazo, es crucial intentar identificar la dosis más segura y más baja y la frecuencia que permanezca eficaz (por ejemplo, una dosis objetivo para la prednisona es de 0,25-0,5 mg / kg PO Q 48 H). Las formulaciones inyectables deben evitarse para minimizar la supresión adrenal (Koch, 2012).

Ciclosporina  
Existe una buena evidencia que demuestra una alta eficacia de la ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, para el tratamiento de la dermatitis atópica canina. La ciclosporina oral está aprobada para el manejo a largo plazo de dermatitis atópica canina a 5 mg / kg de PO Q 24 H, siendo los efectos adversos infrecuentes a esta dosis. La ciclosporina puede requerir de 4 a 6 semanas para lograr una mejoría clínica satisfactoria; Por lo tanto, no es adecuado para el tratamiento de las inflamaciones agudas (Olivry y Mueller, 2003).

Tacrolimus 0,1% Crema

El tacrolimus, otro inhibidor de la calcineurina, tiene buena evidencia de eficacia (Olivry *et al.,* 2010). Es más adecuado para lesiones localizadas y parece ser seguro para el uso a corto plazo (Olivry *et al.,* 2010).

Misoprostol

El misoprostol, un análogo de prostaglandina E1, tiene buena evidencia de una eficacia modesta a 5 mcg / kg PO Q 8 H (Olivry *et al.,* 2003).

Pentoxifilina

La pentoxifilina, un inhibidor de fosfodiesterasa, tiene evidencia justa de eficacia a 10 mg / kg PO Q 12 H (Olivry y Mueller, 2003). Sin embargo, un estudio más reciente usando dosis más altas (20 mg/kg PO Q 8 H) en combinación con orales, los ácidos grasos esenciales (AGE) mostraron mayor beneficio (Singh *et al.,* 2010). La pentoxifilina tiene un buen perfil de seguridad, pero no es adecuada para las inflamaciones agudas debido a su lento inicio de acción (4-6 semanas). Puede ser más adecuado como terapia adyuvante con medicamentos, como los glucocorticoides, en condiciones crónicas (Olivry *et al.,* 2010).

Interferones recombinantes

Esta forma de terapia tiene cierta eficacia informada, sin embargo, la dosificación y los protocolos para un beneficio y seguridad óptimos se desconocen en la actualidad (Koch *et al.,* 2012).

Antihistamínicos y AGEs

A pesar de su uso extensivo en la práctica, no hay evidencia suficiente para o contra el uso de antihistamínicos y AGEs para el tratamiento de dermatitis atópica canina (Olivry *et al.,* 2010).

Mientras que los antihistamínicos y los AGE no son adecuados para inflamaciones agudas, pueden tener cierta eficacia (Olivry *et al.,* 2010):

• En pacientes con prurito leve

• Como parte de la terapia combinada

• En un papel preventivo

• Como agentes ahorradores de glucocorticoides

En la actualidad no existe evidencia acerca de la eficacia superior de cualquier combinación, dosificación, proporción o formulación de AGEs, incluyendo dietas enriquecidas, para mejorar la calidad de la piel y el revestimiento y reducir el prurito en perros con dermatitis atópica (Olivry *et al.,* 2010).

Maleato de Oclacitinib

El maleato de oclacitinib, un inhibidor de JK, es una terapia nueva y única dirigida por vía oral que inhibe selectivamente las citocinas dependientes de JAK-1 implicadas en la inflamación alérgica y el prurito, en particular la IL-31 (Gonzales *et al.,* 2014). Está aprobado para el tratamiento de dermatitis alérgica o dermatitis atópica en perros mayores de 12 meses de edad (Koch, 2015).

# Capítulo 6: Conclusiones

* La dermatitis atópica canina es una enfermedad multifactorial, en donde su patogenia aún no ha sido completamente dilucidada y es difícil de entenderla. A pesar de que en la actualidad se han realizado diversos estudios acerca de su etiopatogenia, estos no han sido suficientes para entenderla, por lo cual aún es un trabajo pendiente para el médico veterinario y de esta forma llega a ser una problemática para la dermatología veterinaria, ya que trae consigo el constante estudio de la dermatitis atópica y los nuevos descubrimientos asociados a esta enfermedad en cuanto a la patogenia y tratamiento, en la cual cada vez son más.
* Es importante destacar que cada paciente es diferente y merece una terapia combinada que englobe el tratamiento de las complicaciones secundarias y medidas para evitar el contacto con los alérgenos, la inmunoterapia específica y la terapia sintomática, son la clave del éxito. A pesar de los progresos en los últimos 20 años, se necesitan más estudios que aclaren la etiología y patogenia de la Dermatitis atópica canina, para así mejorar nuestros diagnósticos y nuestra habilidad terapéutica.
* El manejo integral de la dermatitis atópica canina es fundamental para un adecuado control de la misma así como para evitar en la medida de lo posible la recurrencia de signos clínicos y de esta manera, la presencia de infecciones secundarias que pudieran llegar a presentarse con un cierto grado de resistencia.

# Capítulo 7: Bibliografía

**BENSIGNOR, E.; JANKOZKY, F. 2002.** Comparison of two sampling techniques to assess quantity and distribution of *Malassezia* yeasts on the skin of Basset Hounds. Vet. Dermatol. 13 (5), 237–241.

**BENSIGNOR, E.; OLIVRY, T. 2005.** Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. Vet Dermatol; 16: 52-60.

**BENSIGNOR, E.; PATTYN, J.; REME, C. 2012.** Prediction of relapses of recurrent otitis externa in atopic dogs with twice-weekly topical application of hydrocortisone aceponate in the ear canal: A randomized, blinded, controlled study. Veterinary Dermatology 23 (Suppl. 1), 92.

**BIZIKOVA, P.; PAPICH, M.G.; OLIVRY T. 2008.** Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. Veterinary Dermatology 19, 348–357.

**BOND, R.; THOROGOOD, SC.; LLOYD, DH. 1994.** Evaluation oftwo enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of canine atopy. Vet Rec; 135: 130-133.

**BURTON, G.; BURROWS, A.; WALKER, R. 2004.** Efﬁcacy of cyclosporin in the treatment of atopic dermatitis in dogs -combined results from two veterinary dermatology referral centres. Aust Vet J 2004; 82: 681–685

**CARLOTTI, D.; COSTARGENT, F. 1994.** Analysis of positive skin tests in 449 dogs with allergic dermatitis. Eur Journa/ Comp Anim Pract; 4: 52-59.

**CARLOTTI, D. 1996.** New Trends in Systemic Antibiotic Therapy of Bacterial Skin Diseases in Dogs. Comp Cont Educ Pract Vet (Supp); 18: 40-47.

**CARLOTTI, D.; JACOBS, D. 2000.** Therapy, control and prevention of flea allergy dermatitis in dogs and cats. Vet Dermato; 11: 83-98.

**CARLOTTI, D.; BENSIGNOR, E. 2002.** Management of keratosseborrhoeic disorders. Eur J Comp Anim Pract; 12: 123-133,

**CARLOTTI, D. 2005.** Long management of the atopic patient. Clin. Vet. Peq. Anim., 25(3): 195-202.

**CHESNEY, CJ. 2001.** Systematic review of evidence for the prevalence of food sensitivity in dogs. Vet Rec; 148: 445-448.

**CODNER, E.; LEESARD, P. 1993.** Comparison of intradermal allergy test and enzyme-linked immunosorbent assay in dogs with allergic skin disease. J Amer Vet Med Assn; 202: 739-743.

**CONTRERAS, F.X.; SOT, J.; ALONSO, A.; GOÑI, FM. 2006.** Sphingosine increases the permeability of model and cell membranes. Biophys J. 90:4085-92.

**CROW, D.; MARSELLA, R.; NICKLIN, C. 2001.** Double-blinded, placebo-controlled, cross-over pilot study on the efficacy of zileuton for canine atopic dermatitis. Vet Dermato. 12: 189-195.

**COSGROVE, S.; WREN, J.; CLEAVER, D.; MARTIN, D.; WALSH, K.; HARFST, J.; FOLLIS, S.; KING, V.; BOUCHER, J.; STEGEMANN, M. 2013.** Efﬁcacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. Veterinary Dermatology. 24:479-e114.

**COSGROVE, S.; WREN, J.; CLEAVER, D. 2013.** A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efﬁcacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel) in client-owned dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol 2013; 24: 587e142.

**COSGROVE, S.; CLEAVER, D.; KING, V. 2015.** Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efﬁcacy and quality of life. Vet Dermatol; 26: 171–179, e35.

**DEBOER, D.J.** **2004.** Canine atopic dermatitis: New targets, new therapies. J Nutr.; 134(8 suppl):2056S-2061S.

**DEBOER, D.J.; MARSELLA, R. 2001.**The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): The relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. Vet Immunol Immunopathol; 81(3-4):239-249.

**DELL, D.L.; GRIFFIN, C.E.; THOMPSON, L.A.; GRIFFIES, J.D. 2012.** Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: A long-term retrospective analysis. Veterinary Dermatology 23, 228–e47.

**EICHENSEER, M.; JOHANSEN, C.; MUELLER, R. 2013**. Efﬁcacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. Vet Rec 2013; 173: 423.

**ELIAS, PM.; HATANO, Y.; WILLIAMS, ML. 2008.** Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outsideeinsideeoutside pathogenic mechanisms. J Allergy Clin Immunol. 121:1337- 1343.

**ELIAS, PM.; WAKEFIELD J.** 2015. An integrated view of the epidermal environmental interface. 33:49-57.

**ELIAS. P.; WILLIAMS, M.; HOLLERAN, W.; JIANG, Y.; SCHMUTH, M. 2008.** Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses: inherited disorders of lipid metabolism. J Lipid Res. 49: 697-714.

**EWERT, G.; DAEMS, T. 2001.** Traitement de la dermatite atopique canine par un copolymère d'acides gras: une étude comparative en double aveugle. Prat Méd Chir Anim Comp 2001; 36: 401-408.

**FAVROT, C.; STEFFAN J.; SEEWALD, W. 2010.** A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. Vet Dermatol. 21:23-31.

**FERRER, L.; ALBEROLA, J. 1999.** Clinical anti-inflammatory efficacy of arofylline, a new selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in dogs with atopic dermatitis. Vet Record; 145: 191-194.

**FUJIMURA, M. 2011.** The study of canine atopic dermatitis involving the isolation of dogs. Polish Journal of Veterinary Sciences 14, 273–277.

**FUJIMURA, M.; MASUDA, K.; HAYASHIYA, M.; OKAYAMA, T. 2011.** Flow cytometric analysis of lymphocyte proliferative responses to food allergens in dogs with food allergy. Journal of Veterinary Medical Science 73, 1309–1317.

**GADEYNE, C.; LITTLE, P.; KING, V.L.; EDWARDS, N.; DAVIS, K.; STEGEMANN, M.R. 2014**. Efficacy of oclacitinib (ApoquelR) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. Veterinary Dermatology 25, 512–518, e86.

**GONZALES, A.J.; HUMPHREY, W.R.; MESSAMORE, J.E. 2013.** Interleukin-31: Its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. Vet Dermatol; 24(1):48-53.

**GONZALES, A.J.; BOWMAN, J.W.; FICI, G.J. 2014**. Oclacitinib (APOQUEL) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. J Vet Pharmacol Ther; 37(4):317-324.

**GOMBART, A.; BORREGAARD, N.; KOEFFLER, H. 2005.** Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. FASEB J. 19: 1067-77.

**GRIFFIN, C.; HILLIER, A. 2001.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. Vet Immuno/ Immunopathol; 81: 363-383.

**GUILLOT, J.; BOND, R. 1999.** *Malassezia pachydermatis*: a review. Med Mycol; 37: 295-306

**JUNG, T.; STINGL, G. 2008**. Atopic dermatitis: Therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. J Allergy Clin Immunol. 122:1074-1081.

**KOCH, N.; TORRES, F.; PLUMB, D.C. 2012.** Canine and Feline Dermatology Drug Handbook. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012, 464.

**KOCH, N. 2015.** What is New in the Diagnosis and Management of canine atopic dermatitis? Today´s veterinary practice. 95-102

**HANCOX, R.J., WELCH, D. 2008.** Cigarette smoking and allergic sensitization: a 32-year population-based cohort study. J. Allergy Clin. Immunol. 121 (1), 38– 42, e33.

**HANSEN, K.; MANGRIO, E. 2010.** Early exposure to secondhand tobacco smoke and the development of allergic diseases in 4 year old children in Malmo, Sweden. BMC Pediatr. 10, 61.

**HANSSON, H.; BERGVALL, K.; BONDESSON, U.; HEDELAND, M.; TORNEKE, K. 2004.** Clinical pharmacology of c1emastine in healthy dogs. Vet Dermatol; 15: 152- 158.

**HATANO, Y. 2015.** New insight into the pathogenesis of atopic dermatitis from analysis of the mutual association between permeability barrier dysfunction and allergic inflammation. Department of Dermatology. 33:74-77

**HALLIWELL, R. 2006.** Revised nomenclature for veterinary allergy. Vet. Immunol.and Immunopathol. 114:207-208.

**HART B.J.; GUERIN, B.; NOLARD, N. 1992.** In vitro evaluation of acaricidal and fungicidal activity of the house dust mite acaricide, Allerbiocid. Clin Exp Allergy; 22: 923-928

**HARVEY R.G.; HARARI, J.; DELAUCHE, AJ. 2001.** Ear diseases of the dog and cat, London, Manson Publishing Ltd.

**HILL, P-B.; DEBOER, DJ. 2001.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): Environmental allergens. Vet Immunol Immunopathol. 81:169-186.

**HILLIER, A.; GRIFFIN, CE. 2001.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. Vet Immunol Immunopathol. 81(September):147–51.

**HILLIER, A.; OLIVRY, T. 2004**. Spontaneous canine model of atopic dermatitis. In: Chan, L.S. (Ed.), Animal Models of Human Inflammatory Skin Disease. CRC Press, Boca Raton, FL, USA (Chapter 24).

**HOLM, BR.; REST, JR.; SEEWALD, W. 2004.** A prospective study of the c1inical findings, treatment and histopathology of 44 cases of pyotraumatic dermatitis. Vet Dermato/2004; 15: 369-376.

**HORVATH-UNGERBOECK, C.; THODAY, K.; SHAW, D. 2009.** Tepoxalin reduces pruritus and modiﬁed CADESI-01 scores in dogs with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. Vet Dermatol 2009; 20: 233–242.

**KA, D.; MARIGNAC, G.; DESQUILBET, L.; FREYBURGER, L.; HUBERT, B.; GARELIK, D.; PERROT, S. 2014.** Association between passive smoking and atopic dermatitis in dogs. Food and chemical toxicology. 66: 329-333.

**KEPPEL, K.E.; CAMPBELL, K.L.; ZUCKERMANN, F.A.; GREELEY, E.A.; SCHAEFFER, D.J.; HUSMANN, R.J. 2008.** Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin- 10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. Veterinary Immunology and Immunopathology 123, 337–344.

**KEZIC, S.; O'REGAN, GM.; LUTTER, R. 2012.** Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. J Allergy Clin Immunol. 129:1031e9.

**KOBAYASHI, T.; GLATZ, M.; HORIUCHI K.; KAWASAKI, H.; AKIYAMA, H.; KAPLAN, D. 2015**. Dysbiosis and Staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopic dermatitis. Immunity. 42:756-66.

**KONG, H.; OH, J.; DEMING, C.; CONLAN, S.; GRICE, E.; BEATSON, M. 2012.** Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 22:850-9.

**LEE, J.; HANNUN, Y.; OBEID, L.; 1996**. Ceramide inactivates cellular protein kinase Calpha. J Biol Chem; 271: 13169-74.

**LEE, K.H.; CHO, K.A.; KIM, JY. 2011.** Filaggrin knockdown and Toll-like receptor 3 (TLR3) stimulation enhanced the production of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) from epidermal layers. Exp Dermatol. 20:149e51.

**LEE, H.J.; YOON, N.Y.; LEE, N.R.; JUNG, M.; KIM, D.H.; CHOI, E.H. 2014.** Topical acidic cream prevents the development of atopic dermatitis- and asthma-like lesions in murine model. Exp Dermatol. 23:736e41.

**LITTLE, P.; KING, V.; DAVIS, K.; CROSGOVE, B.; STEGEMANN, M. 2015.** A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. Veterinary dermatology. 26:23e8.

**MAGALON-LARUELLE, C. 1994.** Techniques actuelles d'éviction des allergènes domestiques. Prat Méd Chir Anim Comp; 29: 179-187.

**MARSELLA, R.; NICKLIN, CF. 2000.** Double-blinded cross-over study on the efficacy of pentoxifylline for canine atopy. Vet Dermatol; 11: 255-260.

**MARSELLA, R.; OLIVRY, T. 2001.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. Vet Immuno/ /mmunopathol; 81: 331-345.

**MARSELLA, R.; OLIVRY, T.; NICKLIN, C.; LOPEZ, J. 2006.** Pilot investigation of a model for canine atopic dermatitis: environmental house dust mite challenge of high-IgE-produging beagles, mite hypersensitive dogs with atopic dermatitis and normal dogs. Vet. Dermatol. 17:24-35.

**MARSELLA, R. 2012.** An update on the treatment of canine atopic dermatitis. Veterinary Medicine: Research and Reports; 3:85-91.

**MARSELLA, R. 2013a.** Atopic disease. In: Miller,W.H.J., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (Eds.), Muller & Kirk’s Small Animal Dermatology, Seventh Ed. Elsevier Mosby, St. Louis, MO, USA, pp. 365–388.

**MILLER W.; GRIFFIN C.; CAMPBELL, K. 2013**. Dermatologic therapy. Muller and Kirk’s Small Animal Dermatology 7th edition. Philadelphia, PA: Saunders, 2013: 125.

**MESMAN, L.; KIRBY, A.; ROSENKRANTZ, W.; GRIFFIN, C. 2016.** Residual antibacterial activity of canine hair treated with topical antimicrobial sprays against Staphylococcus pseudintermedius in vitro. Vet Dermatol 2016; 27: 261–e61

**MORIELLO, K. 2005.** Can dextromethorphan be used to treat repetitive itching and scratching in atopic dogs? Vet Med; 100: 20-23.

**MUELLER, R. 2008.** Diagnosis and treatment of canine atopic dermatitis. In: 33th Congress of the World Small Animal Veterinary Association. Dublin, Ireland. August 20-24.

**MUELLER, R.S.; BERBVALL, K.; BENSIGNOR, E.; BOND, R. 2012.** A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. Veterinary Dermatology 23, 330–e62.

**NODTVEDT, A.; GUITIAN. J.; EGENVALL, A.; EMANUELSON, U.; PFIEFFER, D. 2007.** The spatial distribution of atopic dermatitis cases in a population of insured Swedish dogs. Prev. Vet. Med. 78:210-222.

**NUTTALL, T.; HILL, P.; BENSIGNOR, E.; WILLENSE, T. 2006**. House dust and forage mite allergens and their role in human and canine atopic dermatitis. European Society of Veterinary Dermatology 17:223-235.

**NUTTALL, T.; REECE, D.; ROBERTS, E. 2014.** Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. Vet Rec; 174 (Suppl 2): 3–12.

**OKAZAKI, T.; BELL, R.; HANNUN, Y. 1989.** Sphingomyelin turnover induced by vitamin D3 in HL-60 cells. Role in cell differentiation. J Biol Chem; 264: 19076-80.

**OLDENHOFF, W.E.; FRANK, G.R.; DEBOER, D.J. 2014.** Comparison of the results of intradermal test reactivity and serum allergen-specific IgE measurement for *Malassezia pachydermatis* in atopic dogs. Veterinary Dermatology 25, 507–511, e84–5.

**OLIVRY, T. 2012.** What can dogs bring to atopic dermatitis research? Chem. Immunol. Allergy 96, 61–72.

**OLIVRY, T.; BIZIKOVA, P. 2010.** A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. Veterinary Dermatology21, 32-41.

**OLIVRY, T.; BIZIKOVA, P. 2013.** A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008–2011 update. Vet Dermatol 2013; 24: 97–117, e25– e26.

**OLIVRY, T.; DEBOER, D.J.; FAVROT, C. 2010.** Treatment of canine atopic dermatitis: clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Vet Dermatol 2010; 21(3):233-248.

**OLIVRY, T.; DOUGLAS, J.; DEBOER; FAVROT, C.; HILARY, A.; JACKSON; RALF, S.; MUELLER; NUTTALL, T.; PRE´LAUD, P. 2010.** Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Veterinary dermatology. 21:233-248.

**OLIVRY, T.; DUNSTON, SM.; RIVIERRE, C.; JACKSON, HA.; MURPHY, KM.; PETERS, E.; DEAN, GE. 2003.** A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis: effects on dermal cellularity and cutaneous tumour necrosis factor-alpha. Vet Dermatol; 14: 37-46.

**OLIVRY, T.; FOSTER, A.P.; MUELER, R.S. 2010.** Interventions for atopic dermatitis in dogs: A systematic review of randomized controlled trials. Vet Dermatol 2010; 21(1):4-22.

**OLIVRY, T.; HILL, PB. 2001.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VIII): is the epidermal lipid barrier defective? Vet Immunol Immunopathol. 81(September):215–8.

**OLIVRY, T.; MARSELLA, R.; HILLIER, A. 2001.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? Vet Immuno/ Immunopathol; 81: 347-362.

**OLIVRY, T.; MUELLER, R.S. 2003.** Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol; 14(3):121-146

**OLIVRY, T.; RIVIERRE, C.; JACKSON, H. 2002**. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. Vet Dermatol; 13: 77–87.

**OTSUKA, A.; DOI, H.; EGAWA, G. 2014.** Possible new therapeutic strategy to regulate atopic dermatitis through upregulating filaggrin expression. J Allergy Clin Immunol. 133:139e46.

**OWNBY, D.; MCCULLOUG, J. 1988.** Passive exposure to cigarette smoke does not increase allergic sensitization in children. J. Allergy Clin. Immunol. 82 (4), 634– 638.

**PANTERI, A.; STREHLAU, G.; HELBIG, R.; PROST, C.; DOUCETTE, K. 2016.** Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. Veterinary Dermatology. 27:22e7.

**PARADIS, M.; SCOTT, D.W.; GIROUX, D. 1991.** Further investigations on the use of non-steroidal and steroidal anti-inflammatory agents in the management of canine pruritus. J Amer Anim Hosp Assn; 7: 44-48.

**PERRINS, N.; BOND, R. 2003.** Synergistic inhibition of the growth in vitro of Microsporum canis by miconazole and chlorhexidine. Vet Dermatol; 14: 99–102.

**PIETSCHMANN S.; HOFFMAN, K.; VOGET, M. 2009.** Synergistic effects of miconazole and polymyxin B on microbial pathogens. Vet Res Commun 2009; 33: 489–505.

**PRELAUD, P.; OLIVRY, T. 1998.** Ttiopathogénie de la dermatite atopique canine. Prat Méd Chir Anim Comp; 33 (numéro spécial): 315-329.

**PUCHEU-HASTON, C.M.; JACKSON, H.A.; OLIVRY, T. 2008.** Epicutaneous sensitization with Dermatophagoides farinae induces generalized allergic dermatitis and elevatedmite-specific immunoglobulin E levels in a canine model of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 38:667-679.

**RADOWICKS S.N.; POWER, HT. 2005.** Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol; 16:81-86.

**REME, CA.; MONDON, A.; CALMON, JP.; POISSON, L.; JASMIN, P.; CARLOTTI, DN. 2004.** Efficacy of combined topical therapy with an anti-allergic shampoo and 10- tion for the control of signs associated with atopic dermatitis in dogs. Vet Dermatol; 15 (SuppI1): 33.

**SAKAI, T.; HATANO, Y.; ZHANG, W.; FUJIWARA, S. 2014.** Defective maintenance of pH of stratum corneum is correlated with preferential emergence and exacerbation of atopic-dermatitis-like dermatitis in flaky-tail mice. J Dermatol Sci. 74:222-8.

**SINGH, S.K.; DIMRI, U.; SAXENA, S.K.; JADHAY, R.K.2010.** Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs. J Vet Pharm Ther 2010; 33(5):495-498.

**SARADOMICHELAKIS, M.; OLIVRY, T. 2016**. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. The veterinary journal. 207:29-37.

**SCHMUTH, M.; JIANG YJ.; DUBRAC, S.; ELIAS, PM.; FEINGOLD, KR. 2008.** Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. J Lipid Res. 49:499-509.

**SCOTT, 1981.** Observations on canine atopy. J. Am. Anim. Hosp. Assn. 17 (1), 91–100.

**SCOTT, D.W., MILLER, W.H., REINHART, GA.; MOHAMMED, HO.; BAGLADI, MS. 1997.** Effect of an ümega-6 Fatty Acid-Containing Commerdal Lamb and Rice Diet on Pruritus in Atopic Dogs: Results of a Single-Blinded Study. Can) Vet Res; 61: 145-153.

**SCOTT, D.W., MILLER, W.H., GRIFFIN, C.E., 2001**. Canine atopic disease. In: Muller & Kirk’s Small Animal Dermatology, Sixth Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, pp. 574–601.

**SCOTT, D.W., MILLER, W.H., SENTER, DA.; COOK, CP.; KIRKER, J.E.; COBB, SM. 2002.** Treatment of canine atopic dermatitis with a commercial horneopathic remedy: A single-blinded, placebo-controlled study. Can Vet J; 43: 601- 603.

**SCOTT, D.; MILLER, J.; GRIFFIN, C. 2002a**. Sistema Inmunitario y dermatosis alérgicas. In: Muller and Kirk´s Dermatología en Pequeños Animales, 6th Edición. Editorial Inter.-Médica. Buenos Aires, República Argentina. pp. 603-614.

**SCOTT, D.W., ROTHSTEIN, E.; WILLIAM, H. 2000.** A c1inical study of the efficacy of two commercial veterinary pramoxine cream rinses in the management of pruritus in atopic dogs. Canine Pract; 25: 15-18.

**SIMOU, C.; THODAY, K.; FORSYTHE, P.; HILL, P. 2005**. Adherence of Staphylococcus intermedius to corneocytes of healthy and atopic dogs: effect of pyoderma, pruritus scores, treatment and gender. Vet. Dermatol. 16:385-391.

**STARKEY, M.; SCASE, T.J.; MELLERSH, CS.; MURPHY, S**. Dogs really are man’s best friend—canine genomics has applications in veterinary and human medicine! Brief Funct Genomic Proteomic. 4:112–28.

**STEFFAN, J.; ALEXANDER, D.; BROVEDANI, F.; FISCH, R.D. 2003.** Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, rando**mised controlled trial. Vet Dermatol; 14: 11- 22.**

**STEFFAN, J.; HORN, J.; GRUET, P.; STREHLAU, G.; FONDATI, A.; FERRER, L.; NOLI, C. 2004.** Remission of the c1inical signs of atopic dermatitis in dogs after cessation of treatment with cyclosporin A or methylprednisolone. Vet Rec 2004; 154: 681-684

**STEFFAN, J.; PARKS, C.; SEEWALD, W. 2005.** North American Veterinary Dermatology Cyclosporine Study Group: Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. ) Am Vet Med Assoc; 226:1855-1863.

**SUD, I.; FEINGOLD, D. 1982.** Action of antifungal imidazoles on Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother; 22: 470– 474

**SUTTER, NB.; EBERLE, MA.; PARKER, HG.; PULLER, BJ.; KIRKNESS, EF.; KRUGLIAK, L.; OSTRANDER, EA. 2005.** Extensive and breed-specific linkage disequilibrium in Canis familiaris. Genome Res. 14(December):2388–96.

**SWINNEN, C.; VROOM, M. 2004**. The c1inical effect of environmental control of house dust mites in 60 fouse dust mite-sensitive dogs. Vet Dermatol; 15: 31-36.

**TAKAHATA, Y.; SUGITA, T.; KATO, H.; NISHIKAWA, A.; HIRUMA, M.; MUTO, M. 2007.** Cutaneous Malassezia flora in atopic dermatitis differs between adults and children. Br J Dermatol 157:1178-1182.

**UCHIDA, Y.; HARA, M.; NISHIO, H. 2000.** Epidermal sphingomyelins are precursors for selected stratum corneum ceramides. J Lipid Res; 41:2071-82.

**UCHIDA, Y.; HARA, M.; HAMANAKA, S. 2001.** Stratum corneum ceramides: their function and origins. Seikagaku. 73: 268-72.

**UCHIDA, Y.; HAMANAKA, S. 2006**. Stratum corneum ceramides: function, origins, and therapeutic applications. In: Elias PM, Feingold KR, editors. Skin barrier. New York: Taylor & Francis; p. 43-65.

**UCHIDA, Y. PARK, K. 2013.** Anti-microbial peptides in skin barrier functions. J Skin Barr Res. 15:1-8

**UCHIDA, Y. 2014.** Ceramide signaling in mammalian epidermis. Biochim Biophys Acta. 1841: 453-62.

**UCHIDA, Y.; KIM, Y.; PARK, K. 2015.** Signaling roles of ceramide and its metabolites in cutaneous antimicrobial defense. Dermatologica Sinica. 33:78-83.

**WILLIAMS, HC. 1992.** Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? Clin Exp Dermatol. 17:385–91.

**WILLIAMS, M.; GALLO, R.; 2015.** The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 15:1-10.

**WITTICH. 1941.** Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal: Seasonal hay fever (fall type) in a dog. (págs. 141-145).

**WITTICH, FW. 1941.** Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal: Seasonal hay fever (fall type) in a dog. J Allergy. 12:247-251

**WHITE, P. 1996.** Alteraciones de la piel y los oídos. In: Birchard, S.; Sherding, R. Manual Clínico de Pequeñas Especies. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México DF, México. Vol 1. pp. 362-370.

**YAMAMOTO, A.; SSERIZAWA, S.; ITO, M.; SATO, Y. 1991**. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 283:219-23.