



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA
NATURALEZA ESCUELA DE MEDICINA
VETERINARIA CARRERA MEDICINA
VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN**

**EFICACIA DE TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN PERROS
DIAGNOSTICADOS CON DERMATITIS ATÓPICA. REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA.**

Memoria para optar al título de Médico Veterinario

Profesor patrocinante: DCs. AnaLía  Henríquez Herrera MV

Estudiante: Consuelo Alejandra Garrido Espejo

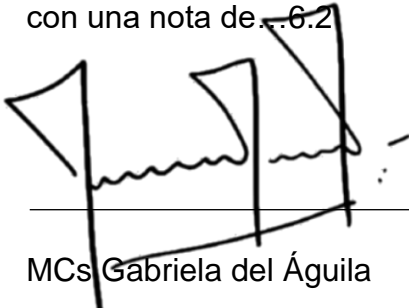
© CONSUELO ALEJANDRA GARRIDO ESPEJO; ANALÍA HENRÍQUEZ HERRERA

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

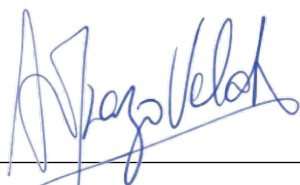
Concepción, Chile
2024

CALIFICACIÓN DE LA MEMORIA

En Concepción, el día 13 de julio de 2023, los abajo firmantes dejan constancia que la alumna CONSUELO ALEJANDRA GARRIDO ESPEJO de la carrera de MEDICINA VETERINARIA ha aprobado la memoria para optar al título de MÉDICO VETERINARIO con una nota de...6.2



MCs Gabriela del Águila
Presidente Comisión



pp

MCs Hipólito Chávez
Profesor Evaluador



DCs AnaLía Henríquez
Profesor Patrocinante

AGRADECIMIENTOS

A mamá y papá por el apoyo entregado en cada una de las etapas, a mi docente guía por escuchar, ayudar y entregar todo su apoyo, tranquilidad y seguridad hacia mí y a mi perrita Moka que fue diagnosticada con dermatitis atópica y fue mi mayor inspiración.

TABLA DE CONTENIDOS

INDICE DE TABLAS.....	vi
INDICE DE FIGURAS	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT	viii
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. OBJETIVOS	14
3. MATERIALES Y MÉTODOS	15
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSIÓN.....	22
6. CONCLUSIÓN.....	24
7. REFERENCIAS	25
8. ANEXOS	29

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Agrupación de fármacos con número total de individuos que responde/no responde al tratamiento.....	11
TABLA 2. Resumen de resultados de Test de Fisher para los distintos grupos de fármacos	12

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Fármacos utilizados en los ensayos de los documentos seleccionados	10
---	-----------

RESUMEN

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad alérgica, cutánea, inflamatoria y pruriginosa que no tiene cura, en donde el prurito, eritema, inflamación e infecciones secundarias en ciertas áreas corporales bien definidas son los signos clínicos más característicos. Diferentes estudios se han realizado para conocer la patogenia de la enfermedad, pero aún no se ha logrado identificar la causa primaria que predispone a los caninos a padecer esta patología. Algunos factores asociados corresponden a un defecto en la barrera cutánea, alteraciones genéticas y ambientales. La prevalencia de dermatitis atópica en la población canina es del 3% al 15%. No existe un tratamiento específico para abordar la DAC, de manera que en los últimos años se han utilizado tratamientos multimodales adaptados para cada paciente según la cronicidad y gravedad de las lesiones, buscando mejorar la calidad de vida del paciente a largo plazo y evitar la reaparición de los signos clínicos. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia terapéutica de las diferentes alternativas farmacológicas utilizadas en la práctica veterinaria para el abordaje de la DAC, identificando variables como fármaco y reducción del prurito.

Se comparó respuesta clínica publicada en 46 artículos científicos de la base de datos de Pubmed y Google Scholar. Se analizaron 9 grupos de fármacos, agrupando la cantidad de perros total que responde/no responde a la reducción del prurito.

Para el análisis estadístico se realiza prueba Chi² utilizando el software Stata BE 17.0 StataCorp LLC USA, prueba de comparación por pares y corrección de Bonferroni.

Los fármacos de inmunoterapia alérgeno-específica y oclacitinib mostraron una mayor reducción del prurito (73,5% y 78,1%) respectivamente. Oclacitinib vía oral presenta una mayor eficacia administrado a una dosis de 0,4-0,6mg/kg, mientras que la inmunoterapia alérgeno específica administrado a diferentes vías (sublingual, subcutánea, intralinfática), presenta una alta eficacia y seguridad a largo plazo, sin presentar efectos adversos.

Palabras claves: Dermatitis atópica, caninos, tratamientos, eficacia.

ABSTRACT

Canine atopic dermatitis (CAD) is an allergic, skin, inflammatory and pruritic disease that has no cure, are itching, erythema, inflammation and secondary infections in certain well-defined body areas the most characteristic clinical signs. Different studies have been carried out to determine the pathogenesis of the disease, but it has not yet been possible to identify the primary cause that predisposes canines. Associated factors correspond to a defect in the skin barrier, genetic and environmental alterations. The prevalence of atopic dermatitis in the canine population is 3% to 15%. There is no specific treatment to CAD. In recent years multimodal treatments are adapted for each patient according to the chronicity and severity of the lesions, seeking to improve the patient's quality of life in the long term and prevent recurrence of the clinical signs. The objective of this study is to evaluate the therapeutic efficacy of the different pharmacological alternatives used in veterinary practice for the approach to CAD, identifying variables such as drug and pruritus reduction.

Clinical response published in 46 scientific articles from the Pubmed and Google Scholar databases was compared. Nine drug groups were analysed, pooling the total number of responding/non-responding dogs for pruritus reduction.

For statistical analysis, the Chi2 test was performed using the Stata BE 17.0 StataCorp LLC USA software, pairwise comparison test, and Bonferroni correction.

The drugs specific allergen immunotherapy and oclacitinib showed a greater reduction in pruritus (73.5% and 78.1%), respectively. Oclacitinib orally presents a greater efficacy administered at a dose of 0.4-0.6mg/kg, while specific allergen immunotherapy administered by different routes (sublingual, subcutaneous, intralymphatic), presents high efficacy and safety in the long term, without presenting effects adverse.

Keywords: Atopic dermatitis, canines, treatments, efficacy

1. INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso y completo del cuerpo, cuya principal función es de barrera que separa el medio interno del externo. Histológicamente está compuesta por 3 capas; la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis es la capa más externa de la piel y está formada por queratinocitos y no queratinocitos. Los primeros se encuentran en mayor cantidad y la conforman 5 estratos (basal, espinoso, granuloso, lúcido y córneo) mientras que, los no queratinocitos que están conformados por las células de Langerhans, Merkel y melanocitos. En la dermis las células que predominan son macrófagos, fibroblastos y mastocitos (Monteiro-Riviere et al., 1993). Además, se ha postulado que la piel es un órgano linfoide funcional “tejido linfoide asociado con la piel” por sus siglas en inglés (SALT). Los componentes celulares del SALT son queratinocitos, células de Langerhans, linfocitos intraepidérmicos y macrófagos. Por otro lado, el componente humoral lo componen las inmunoglobulinas, sistema complemento, citocinas, fibrinolisininas y péptidos antimicrobianos. Dichos componentes actúan en conjunto cuando el sistema inmunológico de la piel es sensibilizado por alérgenos ambientales como polen, ácaros, polvo (Scott et al., 2002) y frente a toxinas liberadas por los antígenos microbianos que afectan la piel en algunas dermatopatías (Skov et al., 2000). Una vez que la epidermis vuelve a estar expuesta a antígenos, actúa como células de memoria, desencadenando una respuesta inmune (Madero y Madero, 2007).

La atopia se define como “una predisposición hereditaria a desarrollar una hipersensibilidad tipo I a alérgenos ambientales” (Mueller y Jackson, 2015). Esta enfermedad afecta del 3% al 15% de la población canina (Reedy et al., 1997), mientras que Prelaud y Cochet-Faivre (2007) demostraron que el 25,6% de los perros inscritos padecían de dermatitis atópica.

El Grupo de Trabajo sobre la Dermatitis Atópica Canina (DAC) definió que la Enfermedad Atópica (EA) afecta tanto a personas como animales, y es cualquier manifestación clínica de la atopia. En el perro la Dermatitis es la enfermedad atópica más comúnmente

diagnosticada, por lo que se definió Dermatitis Atópica (DA) como una enfermedad cutánea alérgica, inflamatoria y pruriginosa, genéticamente predispuesta, con rasgos clínicos característicos, asociados a la producción de anticuerpos IgE a alérgenos ambientales (Olivry et al., 2001). Sin embargo, la definición no establece si en todos los casos de DA en caninos se puede detectar anticuerpos específicos a alérgenos ambientales. En el 2006 se incluyó un nuevo término al que llamaron Dermatitis de tipo Atópico y hace referencia a todos los caninos que presentaban sintomatología específica de la DA, pero sin la presencia de IgE demostrable (Halliwell, 2006). Identificar la presencia de IgE específicos para estos alérgenos ha sido una inquietud para muchos médicos veterinarios para diagnosticar y realizar un correcto tratamiento frente a la DA. Por lo que, Olivry et al., (2008) realizaron un estudio para detectar la presencia de IgE específicos para antígenos cutáneos en 19 perros de diferentes razas y estratos etarios, dichos perros estaban clasificados por presentar lesiones moderadas a graves. Las técnicas utilizadas fueron inmunofluorescencia e inmunotransferencia. El protocolo se basó en obtener suero sanguíneo de los 19 perros sin un tratamiento previo con glucocorticoides o inhibidores de la calcineurina. Como resultado no se identificaron anticuerpos IgE en los caninos diagnosticados con DA.

La patogenia de la DAC es compleja y multifactorial, intervienen factores genéticos, ambientales e inmunológicos (Patel y Fosythe, 2010). Pese a ello, con el avance de los años, se sigue buscando una respuesta al planteamiento de esos factores. Se estableció que un defecto genético en la barrera cutánea de caninos afectados con DA favorece la penetración de proteínas alérgicas al epitelio y un mayor contacto con las células inmunitarias, activando así, una respuesta inmune inflamatoria asociada a una hipersensibilidad Tipo I (Olivry, 2004). Diferentes revisiones se han encargado de investigar sobre la importancia de la barrera cutánea en la patogenia de la DA (Santoro et al., 2015; Wolf y Wolf, 2012) estableciendo lo siguiente: una disminución en la concentración de ceramidas (Yoon et al., 2011), alteraciones en la expresión de filagrina (Santoro et al., 2013) y la pérdida de agua transepidérmica (Hightower et al., 2010), entre otras de las causas más estudiadas.

La presentación del cuadro clínico fluctúa en un rango etario entre 1 a los 3 años,

pudiendo presentarse desde los 6 meses de edad. Los signos clínicos más comunes de esta patología son el prurito, eritema e infecciones microbianas secundarias en piel y oídos por *Staphylococcus spp.* y *Malassezia pachydermatis* (Patel y Forsythe, 2010). La aparición de los signos clínicos a más temprana edad se debe a que los perros que provienen de áreas geográficas cálidas y con mayor porcentaje de polen, tienden a desarrollar antes la patología. En individuos jóvenes, que están siendo recientemente expuestos a alérgenos ambientales, existe presencia de pápulas, a medida que la exposición a los alérgenos aumenta con el tiempo el eritema se vuelve el signo clínico más común. Las áreas corporales afectadas son en zonas desprovistas de pelo tales como: la cara flexora de los codos, región inguinal, áreas interdigitales, y el rostro en la zona periocular, perioral y pabellones auriculares (Miller et al., 2014).

Un estudio en Estados Unidos, Alemania y Australia demostró que existe una predisposición racial marcada en perros Pastores Alemanes y Golden Retriever (Jaeger et al., 2010), otro estudio en Australia demostró la predisposición racial en los perros Beagle, Bichón frisé, Boxer, Bulldog, Labrador Retriever, Pug, Shar-Pei, Staffordshire Terriers y Gran Danes (Mazrier et al., 2016).

El Comité Internacional de Enfermedades Alérgicas de los Animales, por sus siglas en inglés, (ICADA) realizó mediante estudios una pauta para ayudar a médicos veterinarios a llegar al diagnóstico; generó énfasis en 3 enfoques que se complementan.

-El primer enfoque, lo llamó "El trabajo", el cual consiste en descartar afecciones de la piel que tengan signos clínicos similares a la DA como la dermatitis alérgica por picadura de pulga (DAP); el manejo médico de descarte es mediante la exploración física evidenciando la presencia o ausencia de heces de pulgas, así como la presencia de ectoparásitos como *Demodex folliculorum* y *Sarcoptes scabiei*. En caso de no detectar ni ectoparásitos ni heces, aplicar un control de pulgas en el hogar y en todos los animales con los que conviva el paciente. Además, considerar una posible alergia alimentaria mediante una dieta de exclusión.

-El segundo enfoque, se basó en interpretar el historial y los signos clínicos observados.

-El tercer enfoque, fue analizar la reacción de la piel mediante pruebas intradérmicas o la

detección de IgE específicas para alérgenos mediante pruebas séricas (Hensel et al., 2015). Aunque estas últimas solo deben utilizarse como ayuda diagnóstica y no diagnóstico definitivo, por presentar márgenes de error y falsos positivos/negativos (Hillier y DeBoer, 2001).

En 1986, Tom Willemse, describió características para ayudar al diagnóstico clínico, los denominó criterios mayores y menores. Estos criterios se basan en una serie de signos clínicos que se pueden observar en caninos con DA, si el paciente presenta al menos 3 criterios mayores y menores es probable que sea un canino atópico. Posteriormente, en 1998, Prelaud realizó nuevos criterios para llegar al diagnóstico en donde se deben cumplir 3 de los criterios mayores en un paciente atópico (Willemse, 1986; Prelaud et al., 1998, citado en Olivry, 2010). Un estudio reciente de Favrot y colaboradores, (2010), sobre los criterios de diagnósticos con base en los realizados por Willemse y Prelaud ha sido el más aceptado, ya que tuvo un 85% de sensibilidad y un 79% de especificidad, sin embargo, este método diagnóstico no debe aplicarse en perros con DA provocada por alimentos (Favrot et al., 2010).

Es importante mencionar que se han implementado diferentes pautas de tratamientos enfocadas principalmente en el control de infecciones secundarias, tales como: alivio del prurito, tratamiento antiinflamatorio, inmunoterapia específica de alérgeno hasta evitar el alérgeno desencadenante. Sin embargo, se debe considerar que esta patología no tiene cura, va cambiando su gravedad con las estaciones del año, requiere terapia de por vida, un manejo constante y un compromiso con el propietario para que dicha terapia muestre resultados favorables (Patel y Forsythe, 2010). En 2010, se realizó una revisión sobre las recomendaciones del “Grupo Internacional sobre Dermatitis Atópica en Caninos” donde se considera un enfoque multifacético en el tratamiento, es decir, que se necesita más de una intervención para lograr una mejoría en el paciente. En las intervenciones mencionan utilizar baños con champús especiales, glucocorticoides tópicos y orales, suplementación dietética, entre otros (Olivry et al., 2010).

Considerando que no existe un método de diagnóstico seguro para detectar la causa primaria que origine el desarrollo de la DA en caninos, no se posee un tratamiento específico. Debido a ello, el propósito de este estudio se basa en identificar y evaluar la

eficacia de las diferentes alternativas de tratamientos que se pueden utilizar en la práctica veterinaria, considerando que la selección de la terapia debe ser “adaptada para cada paciente según la gravedad de las lesiones, la cronicidad, la seguridad, el costo y la eficacia, enfocado más en un tratamiento sintomático” (Saridomichelakis y Olivry, 2016)

La pregunta de investigación que guiará el presente estudio es ¿Las diferentes alternativas farmacológicas indicadas para el tratamiento de dermatitis atópica canina que se pueden utilizar en la práctica veterinaria tienen la misma eficacia terapéutica?

2. OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Registrar la eficacia terapéutica de diferentes alternativas farmacológicas en el abordaje de la dermatitis atópica canina.

Objetivos Específicos:

1. Identificar alternativas farmacológicas para el abordaje terapéutico de dermatitis atópica canina.
2. Comparar la eficacia terapéutica en base a respuesta clínica publicada de las diferentes alternativas farmacológicas para el abordaje de dermatitis atópica canina.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realiza una revisión bibliográfica sistemática de artículos publicados y aceptados por la comunidad científica, dedicados a los tratamientos de dermatitis atópica en perros.

Estrategia de búsqueda

Se recolecta información publicada utilizando los metabuscadores de las bases de datos *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), *ProQuest* (<https://www.proquest.com/>) y en el motor de búsqueda, *Google Scholar* (<https://scholar.google.com/>).

Términos de búsqueda

Las palabras de búsqueda son “tratamiento”, “dermatitis atópica”, “perros”, “eficacia”, en inglés “treatment”, “atopic dermatitis”, “dogs”, y “effectiveness”; aplicando el operador booleano ‘AND’ y ‘OR’ a fin de restringir los resultados para una mayor precisión en la estrategia de búsqueda.

Se procede a realizar las asociaciones en inglés “efficacy and treatments and atopic dermatitis in dogs”, “efficacy or treatments and atopic dermatitis in dogs”, “treatments and atopic dermatitis in dogs” y en español “eficacia y tratamientos y dermatitis atópica en perros”, “eficacia o tratamientos y dermatitis atópica en perros”

Criterios de inclusión

Se incluyen publicaciones en inglés y español que se encuentren en los metabuscadores mencionados, enfocadas en el tratamiento farmacológico utilizado en el abordaje de la DA en perros, en donde el o los autores indiquen que los pacientes tengan afecciones a la piel y/o estén diagnosticados con dermatitis atópica.

Criterios de exclusión

Se excluyen todas las publicaciones que no cumplan con los criterios de inclusión. Estudios que incluyan tratamientos exclusivamente de uso humano, que no hayan sido probados para su uso en animales debido al riesgo que puede generar, así como publicaciones realizadas en base de terapia natural, como plantas medicinales.

Ventana temporal

Se incluyen publicaciones del año 2012 hasta el año 2022, incluyendo ambos años mencionados.

Análisis de los artículos

El análisis fue de tipo descriptivo cualitativo y se dividió en dos partes:

La primera, un análisis de los artículos científicos, en donde las variables a identificar y clasificar son el fármaco, identificando el signo clínico de la dermatitis atópica en que se utiliza (prurito, infecciones secundarias, eritema) y la vía de administración del fármaco (oral, tópica, subcutánea, intramuscular).

La variable a analizar es la reducción o no reducción (variable dicotómica) de signos clínicos. Los datos fueron extraídos en números absolutos y expresados en porcentajes de individuos que mostraron reducción del signo clínico prurito. Lo segundo, una comparación entre fármacos, para la cual se agruparon los resultados publicados por fármaco, indicando porcentaje total de individuos que mostraron reducción de signos clínicos. Se realiza una prueba de Chi cuadrado que incluyó todos los fármacos y posteriormente se aplicaron pruebas de comparación por pares con Test de Fisher y con corrección de Bonferroni.

Los resultados se presentaron por medio de tablas y gráficos, utilizando Microsoft Excel®.

4. RESULTADOS

Selección de documentos

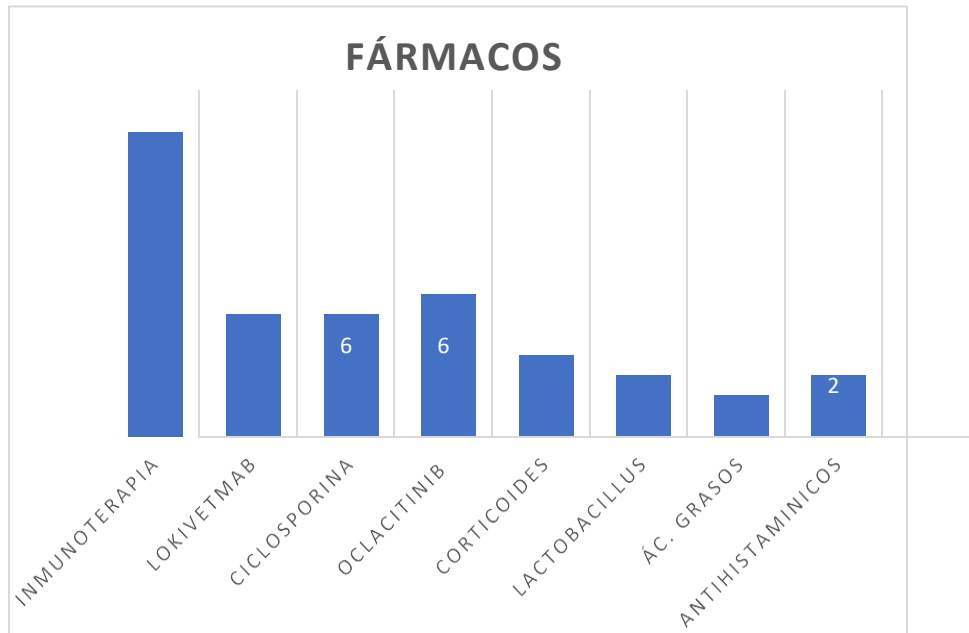
De los criterios de búsqueda para “efficacy and treatments and atopic dermatitis in dogs” que se realizó en PubMed arrojó 24 resultados, en donde 9 documentos se excluyen, de los cuales 3 debido a tratarse de ensayos realizados en humanos, 3 utilizan tratamientos a base de extractos naturales y 3 no indican eficacia farmacológica. Mientras que Google scholar arrojó 17.000 resultados, donde solo 34 documentos cumplen con los criterios de inclusión y fueron seleccionados. Los motivos de descarte son los siguientes: no otorgan datos necesarios para el análisis, tamaño muestral muy pequeño, utilizan tratamientos en base a extractos naturales, ensayos repetidos en otros metabuscadores, ensayos realizados en perros sanos. Por otro lado en la búsqueda “treatments and atopic dermatitis in dogs” entre PubMed y Google scholar arrojaron 17,746 resultados, de los cuales se seleccionaron 13, uno se descartó porque no cumple con los criterios de inclusión.

En total se utilizaron 61 ensayos que evalúan eficacia de diferentes alternativas farmacológicas, al realizar el análisis de descartaron 10 por incluir un tamaño muestral muy pequeño y un porcentaje de respuesta baja. 51 documentos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron utilizados para el análisis estadístico.

Análisis de documentos

De los 51 documentos seleccionados, los fármacos utilizados en los ensayos son inmunoterapia (15), lokivetmab (6), ciclosporina (6), oclacitinib (7), corticoides (4), lactobacillus (3), ácidos grasos (2) y antihistamínicos (3). (Fig. 1)

Figura 1. Fármacos utilizados en ensayos clínicos para DA en los documentos seleccionados.



Fuente: elaboración propia

Análisis estadístico

De los documentos seleccionados se utiliza la información correspondiente al número de perros puesto a prueba con el fármaco. Se agrupa la cantidad de perros total (N) del mismo fármaco y el número de perros que muestra una reducción y no reducción de signos clínicos (Tabla 1).

Posteriormente seleccionados los grupos de fármacos se realiza una tabla de contingencia Fármaco*Reducción, se utiliza la prueba de Chi2 en el software Stata BE 17.0 StataCorp LLC USA. El resultado de esta prueba es que existe diferencia estadísticamente significativa con un valor $p < 0.0001$, es decir, con al menos uno de los grupos de fármacos se obtiene una respuesta clínica diferente a los otros.

Tabla 1. Agrupación de fármacos con número total de individuos que responde/no responde al tratamiento para DA en perros.

GRUPO	no	%	responde	%	N final responde
1 Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538
2 Placebo	276	87,1	41	12,9	317
3 Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331
4 Corticoides	47	41,6	66	58,4	113
5 AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56
6 Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145
7 Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378
8 Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545
9 Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58
	1006		1475		2481

Fuente: elaboración propia

Posteriormente para determinar cuál es o son los grupos farmacológicos responsables de generar esta respuesta estadística. Se realizó prueba de comparación por pares con la prueba estadística Test de Fisher, previamente se corrigió el nivel de significancia esperado de acuerdo a la corrección de Bonferroni. Para ello, el nivel de significancia consensuado se divide por el número de comparaciones, siendo 9 grupos de fármacos, se realizaron 36 comparaciones en pares. La diferencia se considerará estadísticamente significativa sólo cuando el valor p sea menor o igual a 0,001 (Tablas *in extenso* en anexos). En la Tabla 2 Se presenta el resumen de resultados de los Test de Fisher para los distintos grupos de fármacos.

Tabla 2. Resultados de Test de Fisher para distintos grupos de fármacos empleados para tratamiento de DA en perros.

	Oclacitinib	Placebo	Ciclosporina	Corticoides	AntihistamínicosH1	Ác Grasos	Inmunoterapia	Ac Monoclonal	Lactobacilos
Oclacitinib		0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0667	0,0001*	0,0001*
Placebo	0,0001*		0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Ciclosporina	0,0001*	0,0001*		0,3500	0,004	0,3466	0,0002	0,4547	0,0041
Corticoides	0,0001*	0,0001*	0,3500		0,0248	0,536	0,0017	0,294	0,0255
AntihistamínicosH1	0,0001*	0,0001*	0,004	0,0248		0,0188	0,0001*	0,0024	0,562
Ác Grasos	0,0001*	0,0001*	0,3466	0,536	0,0188		0,0001*	0,2837	0,0192
Inmunoterapia	0,0667	0,0001*	0,0002	0,0017	0,0001*	0,0001*		0,0001*	0,0001*
Ac Monoclonal	0,0001*	0,0001*	0,4547	0,294	0,0024	0,2837	0,0001*		0,0023
Lactobacilos	0,0001*	0,0001*	0,0041	0,0255	0,562	0,0192	0,0001*	0,0023	

Fuente: elaboración propia.

Se indican valores p y se destacan con * aquellos que presentan diferencia estadísticamente significativa

Resultado de eficacia

Los resultados de eficacia farmacológica se evaluaron según el número de perros que responde al tratamiento. Al final del estudio, como resultado, se obtuvo que la reducción de signos clínicos fue mayor en perros tratados con oclacitinib (78,1%) en donde muestra una diferencia estadísticamente significativa con todos los grupos de fármacos, seguido de los perros tratados con inmunoterapia (73,5%). Por el contrario, los perros tratados con Antihistamínicos mostraron menos del 50% de reducción, en donde solo se encontró que reaccionó el (41,1%), seguido de Lactobacillus con un (41,4%).

En las pruebas de comparación por pares los antihistamínicos y la ciclosporina fueron los fármacos que arrojaron un menor porcentaje de diferencias estadísticamente significativas. Ciclosporina en 11 de 11 comparaciones y antihistamínicos en 3 de 4 comparaciones.

Inmunoterapia y oclacitinib no mostraron diferencias significativas en ninguna de las comparaciones ($p=0,0667$) evidenciando la marcada eficacia de estos fármacos para el tratamiento del prurito en perros con dermatitis atópica.

Los resultados para la eficacia del grupo placebo marca una diferencia estadísticamente significativa en todos los grupos de fármacos, esto es un resultado esperado, dado que no contiene ningún agente farmacológico como principio activo frente al tratamiento del prurito.

5. DISCUSIÓN

Los resultados demuestran la gran eficacia que presenta oclacitinib frente a la reducción del signo clínico prurito en contraste con todos los otros grupos de fármacos. Oclacitinib utilizado a una dosis de 0,4-0,6mg/kg dos veces al día por 14 días y luego una dosis de mantención diaria por vía oral, aporta resultados favorables para los perros diagnosticados con dermatitis atópica. Sin embargo, en el presente estudio se evidencia una mayor reducción en aquellos perros en donde el tratamiento fue administrado por periodos más largos, lo que se demuestra con los resultados de un ensayo en donde la investigación duró alrededor de 630 días, los cuales el 74% de los perros mostraron una reducción de >50%, mientras que el 100% mostro una reducción parcial (Cosgrove et al., 2015). En otros dos ensayos donde la duración del tratamiento fue menor (28 días y 84 días), la reducción del prurito fue en el 64,3% de los perros y el 61,4% respectivamente (Gadeyne et al., 2014 y Little et al., 2014).

Los resultados arrojan que perros tratados con inmunoterapia específica de alergen, mostraron una eficacia alta, al igual como lo demostró un estudio en donde el 88,2% de los perros sometidos a este tratamiento mostró una marcada reducción del prurito, sin efectos adversos, siendo aplicada mensualmente de forma sublingual (Fujimura y Ishimaru, 2016). En otro estudio aplicando la inmunoterapia de forma subcutánea diariamente, dio como resultado una eficacia en el 95% de los perros, solo un perro presentó como efecto adverso vomito, pero no se asoció al tratamiento (Mueller, 2014) dejando en evidencia la eficacia y seguridad que presenta este fármaco administrado por diferentes vías a largo plazo.

Dado que la dermatitis atópica se define como una reacción alérgica e inflamatoria mediada por IgE (Olivry et al., 2001), el tratamiento ideal para contrarrestar los signos clínicos y la producción de mediadores inflamatorios en alergias sería el uso de glucocorticoides (Saridomichelakis y Olivry, 2016), Sin embargo, los resultados del presente trabajo dejan en evidencia que el uso de glucocorticoides presenta una eficacia considerablemente baja respecto al uso de inmunoterapia alergen específica y

oclitinib, se recomienda tener en cuenta el uso de otras alternativas farmacológicas que se puedan utilizar a largo plazo (Olivry et al., 2010), ya que la administración de glucocorticoides por periodos muy largos presenta efectos adversos como poliuria/polidipsia, otitis externa, problemas respiratorios, gastrointestinales y desencadenar síndrome de Cushing iatrogénico (Kosve et al., 2012).

6. CONCLUSIÓN

De acuerdo a los objetivos planteados y los resultados obtenidos, se concluye que:

- El tratamiento para la dermatitis atópica debe ser a largo plazo por ser un defecto genético que no tiene cura. El principal signo clínico es prurito, siendo el objetivo a controlar en esta patología.
- Se registraron 8 grupos de fármacos utilizados para el prurito en perros diagnosticados con dermatitis atópica, de los cuales inmunoterapia alérgeno específica y oclacitinib mostraron ser los fármacos con una mayor eficacia para el prurito. Ello podría ser de elección en la pauta de tratamientos para dermatitis atópica en perros.
- El tratamiento con inmunoterapia alérgeno específica demostró ser efectiva y segura a largo plazo.
- Inmunoterapia alérgeno específica administrada de forma subcutánea cada 4 semanas puede resultar más eficaz, ya que no requiere un compromiso mayor con el propietario; en comparación si es administrada diariamente en 2 dosis de forma sublingual.
- Oclacitinib es efectivo utilizado a una dosis inicial de 0,4-0,6mg/kg BID y disminuyendo la frecuencia de administración hasta ser administrado día por medio.
- Los resultados de eficacia para inmunoterapia y oclacitinib concuerdan con la cantidad de ensayos analizados en la investigación para esos fármacos respectivamente.

7. REFERENCIAS

- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W. y Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, (1):23-31. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x.
- Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary immunology and immunopathology*, (207-208). Doi: 10.1016/j.vetimm.2006.08.013
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill P. y Griffin C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11;11:196. Doi: 10.1186/s12917-015-0515-5
- Hightower, K., Marsella, R. y Flynn-Lurie, A. (2010). Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(1):88-95. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00839.x
- Hillier, A. y DeBoer, D. J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 20;81(3-4):289-304. Doi: 10.1016/s0165-2427(01)00313-0
- Jaeger, K., Linek, M., Power, H. T., Bettenay, S. V., Zabel, S., Rosychuk, R. A. y Mueller, R. S. (2010). Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Veterinary Dermatology*, 21(1):118-22. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00845.x
- Kosve, M., Zrimsek, P. y Kotnik, T. (2012). Evaluación del efecto de la inmunoterapia específica de alérgenos en pacientes atópicos perros que utilizan el sistema de puntuación CADESI-03: una metilprednisolona-estudio clínico controlado. [Universidad de Ljubljana, Ljubljana, Eslovenia]. Base de datos. <https://core.ac.uk/download/pdf/14447973.pdf>

- Madero, M. y Madero, J. (2007). El sistema inmune cutáneo. En J. M. Ollague (Eds.), *Dermatología práctica: actualización y experiencia docente*. (pp. 38). INTERPHARM del Ecuador S.A.
<https://www.medicosecuador.com/librodermatologia/index.html>
- Mazrier, H., Vogelnest, L. J., Thomson, P. C., Taylor, R. M. y Williamson, P. (2016). Canine atopic dermatitis: breed risk in Australia and evidence for a susceptible clade. *Veterinary Dermatology*, 27(3):167-e42. Doi: 10.1111/vde.12317
- Miller, W. H., Griffin, C. E. y Campbell, K. L. (2014). Trastornos de hipersensibilidad. En W. H. Miller, C. E. Griffin y K. L. Campbell (Eds.), *Muller y Kirk: Dermatología en pequeños animales* (7ª ed., pp. 409). Intermédica.
- Monteiro-Riviere, N. A., Stinson, A. W. y Calhoun, H. L. (1993). Integumento. En H-D. Dellmann (Eds.), *Histología Veterinaria* (2ª ed., pp. 323-328). ACRIBIA S.A.
- Mueller, R. S. y Jackson, H. (2015). Atopia y reacciones alimentarias adversas. En A. Foster y C. Foil (Eds.). *Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos* (2ª ed., pp 175). BSAVA, ISBN.
- Olivry, T. (2004). Pathogenesis of canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. *Veterinary Dermatology*, 15:1-1. https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00410_1-2.x
- Olivry, T. (2010). International Task Force of Canine Atopic Dermatitis. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(1):123-6. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00776.x
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T. y Prélard, P. (2010). International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Treatment of canine atopic dermatitis: clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(3):233-48. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Griffin, C. E., Halliwell, R. E., Hill, P. B., Hillier, A., Marsella, R. y Sousa, C. A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4):143-6. Doi:10.1016/s0165-2427(01)00343-9

- Olivry, T., Dunston, S. M., Pluchino, K., Porter, K. y Hammerberg. (2008). Lack of detection of circulating skin-specific IgE autoantibodies in dogs with moderate or severe atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, (182-187). Doi:10.1016/j.vetimm.2007.11.003
- Patel, A. y Forsythe, P. (2010). Prurito con pápulas y/o costras y/o descamación. En F. Nind (Eds). *Soluciones Saunders en la práctica veterinaria: Dermatología en pequeños animales* (1ª ed., pp. 39-41). ELSEVIER.
- Prelaud, P. y Cochet-Faivre, N. (2007). A retrospective study of 21 cases of canine atopic-like dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 18, 385.
- Reedy, L. M., Miller, W. H. y Willemse, A. (1997). *Allergic skin diseases of dogs and cats*. (2da ed.). Philadelphia: W B Saunders. p. 44-5
- Santoro, D., Marsella, R., Ahrens, K., Graves, T. K. y Bunick, D. (2013). Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(3):329-36. Doi: 10.1111/vde.12031
- Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, C. M., Eisenschenk, M. N., Nuttall, T. y Bizikova, P. (2015). Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*, 26(2):84-e25. Doi: 10.1111/vde.12197
- Saridomichelakis, M. N. Y Olivry, T. (2016). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, 207:29-37. Doi: 10.1016/j.tvjl.2015.09.016
- Scott, D., Miller, W. y Griffin, C. (2002). Sistema inmunitario cutáneo y dermatosis alérgica. En D. W. Scott, W. H. Miller y C. E. Griffin (Eds.), *Muller y Kirk's: Dermatología en pequeños animales* 6ª ed., (pp.574-575). Intermédica.
- Skov, L., Olsen, J. V., Giorno, R., Schlievert, P. M., Baadsgaard, O. y Leung, D. Y. (2000). Application of Staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(4):820-6. Doi: 10.1067/mai.2000.105524
- Wolf, R. y Wolf, D. (2012). Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*, 30(3):329-34. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.023

Yoon, J. S., Nishifuji, K., Sasaki, A., Ide, K., Ishikawa, J., Yoshihara, T. y Iwasaki T. (2011).
Alteration of stratum corneum ceramide profiles in spontaneous canine model of
atopic dermatitis. *Clinics Dermatology*, 20(9):732-6. Doi: 10.1111/j.1600-
0625.2011.01306.x

8. ANEXOS

Tablas de contingencia por pares para Test de Fisher

1	Tabla de contingencia Oclacitinib - Placebo					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538
	placebo	276	87,1	41	12,9	317
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

2	Tabla de contingencia Oclacitinib - Ciclosporina					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538
	Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

3	Tabla de contingencia Oclacitinib - Corticoides					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538
	Corticoides	47	41,6	66	58,4	113
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

4	Tabla de contingencia Oclacitinib - AntihistamínicosH1					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538
	AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

5 Tabla de contingencia Oclacitinib - Ác Grasos						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538	
Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

6 Tabla de contingencia Oclacitinib - Inmunoterapia						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538	
Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378	
					P=0,0667	

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

7 Tabla de contingencia Oclacitinib - Ac Monoclonal						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538	
Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

8 Tabla de contingencia Oclacitinib - Lactobacilos						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Oclacitinib	118	21,9	420	78,1	538	
Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

9 Tabla de contingencia Placebo - Ciclosporina						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Placebo	276	87,1	41	12,9	317	
Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

10 Tabla de contingencia Placebo - Corticoides						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Placebo	276	87,1	41	12,9	317	
Corticoides	47	41,6	66	58,4	113	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

11 Tabla de contingencia Placebo - AntihistamínicosH1						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Placebo	276	87,1	41	12,9	317	
AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

12 Tabla de contingencia Placebo - Ác Grasos						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Placebo	276	87,1	41	12,9	317	
Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

13 Tabla de contingencia Placebo - Inmunoterapia						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Placebo	276	87,1	41	12,9	317	
Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

14 Tabla de contingencia Placebo - Ac Monoclonal						
GRUPO	no responde	%	responde	%	N final	
Placebo	276	87,1	41	12,9	317	
Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545	
					P<0,0001	

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

15	Tabla de contingencia Placebo - Lactobacilos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Placebo	276	87,1	41	12,9	317
	Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

16	Tabla de contingencia Ciclosporina - Corticoides					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331
	Corticoides	47	41,6	66	58,4	113
						p=0,350

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

17	Tabla de contingencia Ciclosporina - AntihistamínicosH1					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331
	AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56
						p=0,004

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

18	Tabla de contingencia Ciclosporina - Ác Grasos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331
	Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145
						p=0,3466

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

19	Tabla de contingencia Ciclosporina - Inmunoterapia					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331
	Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378
						p=0,0002

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

20	Tabla de contingencia Ciclosporina - Ac Monoclonal					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331
	Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545
						p=0,4547

Valor $p > 0.001$ implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

21	Tabla de contingencia Ciclosporina - Lactobacilos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ciclosporina	129	39,0	202	61,0	331
	Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58
						p=0,0041

Valor $p > 0.001$ implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

22	Tabla de contingencia Corticoides - AntihistamínicosH1					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Corticoides	47	41,6	66	58,4	113
	AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56
						p=0,0248

Valor $p > 0.001$ implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

23	Tabla de contingencia Corticoides - Ác Grasos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Corticoides	47	41,6	66	58,4	113
	Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145
						p=0,536

Valor $p > 0.001$ implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

24	Tabla de contingencia Corticoides - Inmunoterapia					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Corticoides	47	41,6	66	58,4	113
	Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378
						p=0,0017

Valor p > a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

25	Tabla de contingencia Corticoides - Ac Monoclonal					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Corticoides	47	41,6	66	58,4	113
	Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545
						P=0,294

Valor p > a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

26	Tabla de contingencia Corticoides - Lactobacilos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Corticoides	47	41,6	66	58,4	113
	Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58
						p=0,0255

Valor p > a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

27	Tabla de contingencia AntihistamínicosH1 - Ác Grasos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56
	Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145
						p=0,0188

Valor p > a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

28	Tabla de contingencia AntihistamínicosH1 - Inmunoterapia					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56
	Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

29	Tabla de contingencia AntihistamínicosH1 - Ac Monoclonal					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56
	Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545
						p=0,0024

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

30	Tabla de contingencia AntihistamínicosH1 - Lactobacilos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	AntihistamínicosH1	33	58,9	23	41,1	56
	Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58
						p=0,562

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

31	Tabla de contingencia Ác Grasos - Inmunoterapia					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145
	Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

32	Tabla de contingencia Ác Grasos - Ac Monoclonal					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145
	Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545
						p=0,2837

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

33	Tabla de contingencia Ác Grasos - Lactobacilos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ác Grasos	60	41,4	85	58,6	145
	Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58
						p=0,0192

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.

34	Tabla de contingencia Inmunoterapia - Ac Monoclonal					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378
	Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

35	Tabla de contingencia Inmunoterapia - Lactobacilos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Inmunoterapia	100	26,5	278	73,5	378
	Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58
						P<0,0001

Valor p< a 0.001 implica diferencia estadísticamente significativa.

36	Tabla de contingencia Ac Monoclonal - Lactobacilos					
	GRUPO	no responde	%	responde	%	N final
	Ac Monoclonal	209	38,3	336	61,7	545
	Lactobacilos	34	58,6	24	41,4	58
						p=0,0023

Valor p> a 0.001 implica que no hay diferencia estadísticamente significativa.