

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA AGRARIA DE COLOMBIA  
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS  
PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA**



**UNIAGRARIA**  
Fundación Universitaria Agraria de Colombia

**LA U VERDE  
DE COLOMBIA**

**DOCUMENTO FINAL DE MONOGRAFÍA COMO OPCIÓN DE GRADO**

**LOKIVETMAB, EN LA TERAPIA MULTIMODAL  
DE LA DERMATITIS ATOPICA CANINA**

**Presentado por:**

**Paula Tatiana Beltrán Franco**

**ID: 17841**

**Director de monografía:**

**Laureano Rodríguez B. – DMV.**

**Bogotá, D.C.**

**2024**

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Escala de 1 a 10 para cuantificar el grado de prurito canino de forma visual. Se basa en función de los síntomas, las secuelas y la observación del propietario.....9

### **Lokivetmab, en la terapia multimodal de la Dermatitis atópica canina.**

#### **1. Introducción**

Cada vez está más claro que la dermatitis atópica canina (EAc) es un síndrome clínico y no una enfermedad única. A través del tiempo se presenta con mayor frecuencia en la clínica de pequeñas especies y puntualmente dentro de la casuística dermatológica en caninos. La dermatitis atópica canina, alguna vez se presentó simplemente como un trastorno cutáneo alérgico, inflamatorio y pruriginoso desencadenado principalmente por una predisposición de hipersensibilidad tipo I a alérgenos ambientales (Gortel, 2018) ahora se considera un síndrome inflamatorio complejo y multifactorial que puede o no estar asociado con una respuesta alérgica demostrable, y en el que la piel es la principal vía de exposición a los alérgenos.

En la actualidad dentro de las patologías dermatológicas, la DAC, es una enfermedad que ha ido adquiriendo más importancia y casuística en la especie canina, pues el aumento de su prevalencia se ha visto vinculada con el fenómeno del calentamiento global ligado a la contaminación atmosférica, incrementado factores alérgicos medio-ambientales que impactan adicionalmente al paciente atópico. Considerando que la DAC es una enfermedad alérgica, inflamatoria y con una fuerte predisposición genética, cuyo síntoma principal es el prurito y que, siendo una enfermedad incurable, la mayoría de los pacientes requieren terapia de por vida.

El tratamiento siempre debe ser integral y requiere, comunicación clara y explícita del médico con el propietario(s), realizando permanente pesquisa a fin identificar los factores detonantes y/o de recidivantes, ya que de la eliminación y/o adecuado control de dichos factores, influenciará la recuperación y estabilidad de la piel, reducción de las lesiones y el prurito, así como la prevención de la recurrencia de los signos, por ende la terapia será individualizada y acorde con las necesidades del paciente y conveniencia de los propietarios (Jiménez, 2022).

Al ser una enfermedad crónica controlable, pero no curable, los médicos clínicos deben prescribir el tratamiento más adecuado para cada paciente. En casos de caninos con dermatitis atópica, la buena comunicación con los propietarios, y una adecuada instrucción e información, son cruciales para controlar la enfermedad en la mejor forma. Desde luego existen disponibles numerosos fármacos que contribuyen en la terapia multimodal y uno de ellos es el Lokivetmab, terapia biológica, innovadora, coadyuvante en el control del prurito y por consiguiente en las lesiones auto-traumáticas, que se exacerban con el sobrecrecimiento de agentes infecciosos secundarios y como factores agravantes del cuadro clínico de la DAC.

Un paciente atópico, requiere de todo un arsenal terapéutico, para mantener el cuadro clínico controlado y mejorar la calidad de vida tanto al paciente, como a su(s) propietario(s). Es así que con este trabajo se pretende exponer claramente la utilidad inherente de la terapia multimodal con Lokivetmab, comprendiendo el manejo terapéutico tradicional en base al riesgo-beneficio y resaltando que los pacientes tratados con Lokivetmab, no muestran los efectos colaterales derivados del uso de otros principios farmacológicos.

Se realiza una recopilación de información, considerando artículos científicos, sumarios de reuniones científicas, libros, tesis, trabajos de grado y descripción de casos, con el fin de determinar el costo beneficio de la terapia multimodal con Lokivetmab en pacientes que

presentan dermatitis atópica canina, donde se tendrá en cuenta tanto el tratamiento farmacológico, como las terapias de apoyo complementario.

## **2. Objetivos**

### **2.1 General:**

Comprender la terapia multimodal y la utilidad del Lokivetmab en la dermatitis atópica canina con el fin de optimizar su prescripción.

### **2.2. Específicos:**

1. Conocer información actualizada acerca de la presentación clínica y diagnóstico de la dermatitis atópica canina de modo que permita comprender aún mejor, la necesidad del manejo terapéutico integral y multimodal.
2. Establecer los fármacos implicados en la terapia multimodal de la dermatitis atópica canina, y valorar el balance beneficio-riesgo a largo plazo.
3. Considerar los efectos benéficos que ofrece la terapia con Lokivetmab, resaltando su eficacia en el pacientes atópico

### **3. Resumen**

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad extremadamente prevalente que se sigue modificando con el tiempo, a medida que se comprende cada vez más su compleja patogénesis. Actualmente se define como un trastorno cutáneo hereditario, crónico, inflamatorio y pruriginoso, de curso recurrente. La DAC es extremadamente común en perros y afecta un porcentaje importante de la población canina y hasta un 50% de aquellos afectados por enfermedad tegumentaria. Puede conducir a diversas manifestaciones clínicas y diferente respuesta a las opciones terapéuticas disponibles. El prurito es el signo clínico más común e importante de esta afección, afectando significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus propietarios.

La IL-31 es una citocina con un papel importante en la patogénesis de la DAC, particularmente en la inducción del prurito. Lokivetmab es un anticuerpo monoclonal caninizado específico contra IL-31, indicado así, para el control del síntoma pruriginoso y sus consecuencias.

#### **4. Summary**

Canine atopic dermatitis (CAD) is an extremely prevalent disease that continues to change over time as its complex pathogenesis is increasingly understood. It is now defined as an inherited, chronic, inflammatory, pruritic and pruritic skin disorder with a relapsing course. CAD is extremely common in dogs and affects a significant percentage of the canine population and up to 50% of those affected by integumentary disease. It can lead to diverse clinical manifestations and different response to available therapeutic options. Pruritus is the most common and important clinical sign of this condition, significantly affecting the quality of life of patients and their owners.

IL-31 is a cytokine with an important role in the pathogenesis of CAD, particularly in the induction of pruritus. Lokivetmab is a caninized monoclonal antibody specific against IL-31, thus indicated for the control of the pruritic symptom and its consequences.

## **5. Marco de referencia**

### **5.1 *Dermatitis atópica canina - DAC***

La dermatitis atópica canina o DAC, se describe como una dermatopatía inflamatoria y altamente pruriginosa, que se asocia con anticuerpos IgE para alérgenos de diferente naturaleza. Generalmente esta enfermedad tiene aspectos clínicos característicos y genera lesiones en la estructura de la piel, debido a una combinación entre la interacción de la genética, los factores ambientales que producen respuesta inmune alterada y disfunción de la barrera cutánea. Todo conduce a una alteración del microbioma cutáneo, pues el pH se alcaliniza, se incrementa la deshidratación de la piel, con la consecuente alteración de la permeabilidad tegumentaria (Contreras, 2017; Marsella, 2021).

Las dermatopatías, representan uno de los principales motivos de consulta, se estima que más del 58 % de los pacientes que acuden a las clínicas, padecen problemas de piel o relacionados con la misma, (Santoro, 2019). Además, el grupo de afecciones más frecuentes son las alergias, de las cuales la DAC ocupa el segundo lugar, siendo la primera la DAPP (Dermatitis alérgica por picadura de pulga), con una prevalencia del 10 -15 % aproximadamente tanto es así que en la práctica de especialidad, la DAC puede constituir el 50% de los casos (Pinto *et al*, 2022).

#### **5.1.1 *Prurito***

Si bien el prurito es el principal signo clínico característico de la DAC, muchas de las dermatopatías lo presentan dentro de sus manifestaciones clínicas, lo cual complica el diagnóstico. Por ende, es necesario realizar un enlistamiento de probables diagnósticos diferenciales del prurito en las enfermedades cutáneas, para descartarlas y obtener el diagnóstico definitivo (Jiménez, 2022).

Cabe resaltar que el prurito se define como una sensación cutánea desagradable que, si es lo suficientemente intensa, induce la necesidad o deseo inminente de rascarse, lamerse, morderse, frotarse o sacudirse. La manifestación clínica de este estímulo en perros y gatos puede variar desde signos evidentes como rascarse, frotarse o lamerse en exceso; hasta signos sutiles como la alopecia autoinducida o el prurito lesional. Detrás de este signo clínico, subyace una fisiopatología compleja que aún, no se conoce en su integridad. Es aún más complejo en pacientes animales que en humanos, ya que no existe un método objetivo para evaluar la sensación de picor (Sauvé, 2023). Así el prurito y el dolor, son mecanismos defensivos como sistemas de alarma frente a diversos agentes externos nocivos, cuyo objetivo es la autoprotección (Bloom, 2013).

Los neurotransmisores, permiten compartir señales entre los sistemas tegumentario, endocrino, inmunitario y nervioso, como integración protectora orgánica frente a estímulos nocivos diversos, generadores de sensaciones de picor y dolor (Bloom, 2013). Antiguamente se consideró que el picor era una sensación mínima de dolor, hoy se sabe que la conducción de los estímulos generadores de prurito y dolor, son independientes (Jiménez, 2022).

Varios estudios reportan, que los mediadores químicos que provocan el prurito incluyen la histamina, las catecolaminas, la acetilcolina, los neuropéptidos, las citoquinas e interleucinas (IL-2, IL-4, IL6, IL-8), adicionalmente recientemente, se descubrió que la IL-31 es una de las interleucinas principalmente implicada en el prurito en caninos. (Bloom, 2013). Esta citoquina es producida por los linfocitos Th2, y sus receptores se encuentran en células como los queratinocitos, macrófagos y eosinófilos. (Jiménez, 2022). La quimiotaxis de células inmunes, secreción proinflamatoria de citoquinas, respuestas pruriginosas en la piel y alteración de la

barrera cutánea son los cambios biológicos que derivan de la activación de la vía de transducción por parte de la IL-31. (Fleck *et al*, 2021).

En los caninos el prurito, se manifiesta de forma evidente y auto-lesionante, por lo que se puede cuantificar de forma subjetiva, en una escala visual del 1 al 10 (Tabla 1). Es así como la necesidad e intensidad del tratamiento, se realiza en función del grado de prurito.

**Tabla 1.**

*Escala de 1 a 10 para cuantificar el grado de prurito canino de forma visual.*

Grado de prurito	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10
<b>Síntomas</b>	Rascado eventual	Rascado frecuente	Se rasca durante gran parte del día, pero se detiene al distraerlo	Deja de comer o jugar por rascarse. Cuesta distraerlo	Rascado compulsivo a todas horas. Necesita collar isabelino
<b>Secuelas</b>	No se observan lesiones	Excoriaciones leves	Excoriaciones, zonas húmedas con intertrigo (por lamido)	Excoriaciones, dermatitis piotraumáticas, intertrigo	Autolesiones, llegando al sangrado
<b>Propietario</b>	Prurito casi imperceptible	Peor en el interior que en el exterior. Tratamiento variable, según demanda	Es difícil convivir con el animal. Necesita tratamiento, a veces tópico	Requiere tratamiento efectivo y sistémico. Propietarios con ansiedad	Tratamiento urgente con recursos combinados. Propietarios desesperados

*Nota: Se basa en función de los síntomas, las secuelas y la observación del propietario. (Jiménez, 2022).*

### 5.1.2 Fisiopatología

La patogénesis de la dermatitis atópica es compleja. Una barrera cutánea defectuosa puede provocar adhesión microbiana, penetración de proteínas alergénicas y desencadenamiento de inflamación y reacciones alérgicas. Inicialmente, la respuesta inmune está dominada por las células Th2 e involucra citocinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-31. Sin embargo, la combinación de mediadores celulares como Th1, Th2 Th17 y Th22 se encuentran implicados

en el desarrollo de la inflamación crónica. De manera que es importante saber, que existen otros subconjuntos de linfocitos T helper. Subconjuntos de células que ayudan a mediar funciones efectoras específicas, que se desarrollan en respuesta a las células presentadoras de antígenos (Nuttall T, 2019).

### ***5.1.3 Manifestaciones clínicas***

La dermatitis atópica o DA es extremadamente común en perros y afecta entre el 3% y el 15% de la población canina y hasta el 58% de los perros afectados por enfermedades de la piel. Más del 70% de los perros con DA desarrollan signos clínicos entre 1 y 3 años de edad, aunque la edad de aparición suele oscilar entre los 6 meses y los 6 años. Muchas razas se han asociado con la DA, siendo los terriers, los retrievers y los braquicéfalos los más comúnmente afectados (Santoro, 2019).

Clínicamente, la DA canina se caracteriza por inflamación crónica de la piel, prurito e infecciones cutáneas recurrentes. Los signos clínicos más comunes incluyen prurito generalizado (estacional, no estacional y no estacional con empeoramiento estacional), eritema, pápulas, pústulas, costras y excoriaciones (Santoro, 2019).

La dermatitis atópica tiene características históricas y clínicas, la distribución de las lesiones y los signos clínicos varían en los diversos pacientes y las diferentes razas. Una característica fundamental de esta enfermedad es el picor, que constituye la razón más común por la cual los propietarios acuden a la consulta con el médico veterinario (Nuttall T, 2019).

### ***5.1.4 Diagnóstico***

Hasta la fecha, no se cuenta con una prueba diagnóstica definitiva para la DA y el diagnóstico suele ser un desafío, por su similitud con otras enfermedades cutáneas. El Comité Internacional para Enfermedades Alérgicas en Animales ha desarrollado pautas prácticas para ayudar a los profesionales (e investigadores) en el diagnóstico de la DA canina. Actualmente y en definitiva, el diagnóstico se basa en identificar suficientes criterios históricos, lesionales y descartar otras posibles dermatosis con presentaciones similares (Vogelnest, 2019).

Nuttall (2019) afirma que el conjunto de criterios diagnósticos más recientes para la dermatitis atópica que se han desarrollado incluye; picor inicial aún alesional en caninos jóvenes ( $\leq 3$  años de edad), un estilo de vida interior, cuatro extremidades afectadas (aunque en ciertos pacientes pueden estar más afectadas las anteriores que las posteriores) y aspectos cóncavos de los pabellones auriculares y con respuesta inicial a la administración de glucocorticoides. A menos que el canino tenga dermatitis alérgica por picadura de pulgas o alguna dermatosis parasitaria concomitante, la región caudal del dorso y los márgenes de las orejas no se ven afectados.

Se ha propuesto un enfoque de cuatro pasos para facilitar la identificación de enfermedades subyacentes en perros con prurito y los factores comunes de exacerbación de la dermatitis atópica. Para llegar a un diagnóstico de dermatitis atópica, se deben descartar causas subyacentes curables de picazón o administrar un tratamiento. Las 4 causas principales de prurito (en orden de dificultad del tratamiento) son las infestaciones parasitarias, infecciones bacterianas, levurosis, alergia alimentaria y dermatitis atópica. (Nuttall T, 2019)

Las afecciones causadas por ectoparásitos e infecciones cutáneas se tratan con bastante facilidad y normalmente se resuelven, en la mayor parte del mundo, las infestaciones por pulgas

y *Sarcoptes scabiei* son las más importantes; sin embargo, en algunas regiones geográficas se deben considerar las parasitosis dérmicas con otros insectos picadores, ácaros y piojos. El tratamiento y control de las infestaciones por ectoparásitos y las infecciones de la piel permitirá evaluar cualquier picor no resuelto (Nutall T, 2019).

Pioderma estafilocócico e infecciones por levaduras (*Malassezia* spp), son las infecciones más comunes de la piel y los oídos que requieren tratamiento específico (Nutall T, 2019;).

Se debe considerar la alergia alimentaria en perros con picazón no estacional en presencia o ausencia de signos del tracto gastrointestinal. Se deben realizar pruebas alimentarias cuidadosamente evaluadas en perros con prurito no estacional. La alergia alimentaria pura, en la que todos los signos clínicos se controlan únicamente con la dieta, es poco común en los perros, sin embargo, la comida puede ser uno de los desencadenantes de la picazón y la inflamación en perros atópicos (lo que lleva a la dermatitis atópica inducida por los alimentos) (Nutall T, 2019).

Una vez descartadas o eliminadas otras posibles causas, se puede realizar un diagnóstico de dermatitis atópica, se debe desarrollar un plan de manejo de por vida para los perros afectados porque la dermatitis atópica no es curable. El plan debe adaptarse a cada propietario y paciente. Los objetivos del tratamiento son maximizar la calidad de vida animal-dueño, apoyar y proteger el vínculo entre humanos y animales y disminuir los brotes de alergia minimizando al mismo tiempo, los efectos adversos de los medicamentos y la complejidad de los regímenes de tratamiento (Nutall T, 2019).

## ***5.2 Manejo terapéutico***

Al ser una enfermedad en la que participan distintos factores etiológicos y cuya sintomatología puede variar de un paciente a otro, el manejo clínico debe ser individual, pero siempre multimodal, así mismo, el abordaje terapéutico correcto para la DAC, debe tener en cuenta, todos los factores involucrados es su etiopatogenia, control de los síntomas y el interés del propietario frente a la enfermedad, en consecuencia es importante una buena comunicación, para hacerle comprender la complejidad del tratamiento, el manejo a largo plazo como patología controlable-no curable y el inherente coste (Bloom, 2013).

En términos generales aunque los planes de tratamiento son altamente individualizados según los signos clínicos del paciente, los principios de la terapia para la DAC incluyen: (Gortel, 2018)

- Reducción del prurito y la inflamación.
- Tratamiento y prevención de infecciones secundarias bacterianas y/o por hongos tanto en piel como en los oídos.
- Mejorar la higiene de la piel y la función de barrera.
- Identificación y prevención de factores de inflamación, incluidos los alérgenos ambientales.
- Y en algunos pacientes; Inmunoterapia específica de alérgenos, (intervención modificadora de la enfermedad a largo plazo).

Los Médicos Veterinarios, han observado en los últimos años, avances importantes en la terapia de la dermatitis atópica canina (DAC). Si bien los principios terapéuticos básicos permanecen

sin cambios, las opciones para tratar la inflamación y el prurito que caracterizan a la DAC han aumentado considerablemente (Gortel, 2018).

En 2004, la industria ofertó, Atopica® que contiene como principio activo, la ciclosporina y fue el primer fármaco aprobado específicamente para tratar esta enfermedad. En 2007, se aprobó el primer diéster de glucocorticoides tópico para perros. En 2014, se lanzó el primer producto inhibidor no selectivo de la Janus Quinasa (JAK), el oclacitinib (Apoquel®). Y, por último, en 2017, se aprobó el anticuerpo monoclonal caninizado, denominado lokivetmab (Cytoint®), que bloquea la citoquina (IL-31) promotora del prurito (Jiménez, 2022).

Los animales que presentan prurito, especialmente por DAC, tienen indicado el uso de medicamentos antipruriginosos, dado que se ve afectada la calidad de vida del animal y del propietario. Incluso, según la cronicidad de la enfermedad, es conveniente distinguir el tratamiento adecuado en brotes agudos o crónicos, y para cada caso es necesaria la prescripción de fármacos únicos o en asociación (Jiménez, 2022).

### ***5.2.1 Terapia convencional***

Si bien se cuenta con fármacos disponibles para aliviar los síntomas de la DAC, con alta eficacia como son, los glucocorticoides, ciclosporina, oclacitinib y lokivetmab, existen otros tratamientos, incluidos los antihistamínicos, los ácidos grasos, el tacrolimus tópico, los interferones, el misoprostol, la pentoxifilina, la vitamina E y la vitamina D que han demostrado cierta eficacia en este trastorno cutáneo, pero su uso como monoterapia es poco común. Las terapias innovadoras como la vacunación contra la interleucina (IL)-31 (4) u otros tratamientos novedosos pueden aumentar la variedad del arsenal terapéutico en el futuro (Gortel, 2018).

### ***5.2.2 Glucocorticoides.***

En dermatología veterinaria los glucocorticoides (Gcc) más prescritos son: la prednisolona y la metilprednisolona, que han sido recurso básico para el tratamiento de la DAC durante décadas. Ejercen importantes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, son altamente eficaces, de bajo costo y de fácil suministro al paciente (Gortel, 2018).

Gracias a su mecanismo de acción, donde se ve afectada la producción de citoquinas proinflamatorias, se inhibe especialmente el interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13. Además, impide la producción de citoquinas derivadas de monocitos, IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). La acción antiinflamatoria como efecto sistémico, se da gracias a que los Gcc, se unen a los receptores citosólicos, permitiendo regular la expresión génica celular y la transcripción de proteínas (Jiménez, 2022)

Los Gcc, se encuentran disponibles para suministro tópico y sistémico (oral e inyectable). El tratamiento tópico es recomendado cuando las lesiones están localizadas, pues son seguros, bien tolerados y su acceso al tejido lesionado es directo. Adicionalmente, presenta menos efectos secundarios que los sistémicos, permite reducir la dosis de otros fármacos complementarios, y es de bajo costo sin embargo su efectividad se puede ver limitada en ocasiones (Bloom. 2013).

Por otro lado, el tratamiento oral se aplica cuando aparecen lesiones graves o extensas, a una dosis recomendada de 0,5 mg/kg de prednisona, prednisolona o metilprednisolona, con una frecuencia de cada 12 o 24 horas, hasta que remita el cuadro agudo (Olivry *et al.*, 2010).

También se puede iniciar con una dosis de prednisona de 0,5 a 1 mg/kg por día durante varios días, seguida de una reducción gradual comúnmente recomendada para perros (Gortel, 2018).

El manejo con Gcc y a largo plazo, se puede realizar en ciertos pacientes, pero siempre y cuando se realice su monitoreo continuo, y administrando una dosis baja a intervalos de 48 o 72 horas. (Rodríguez L, 2022)

En la presentación inyectable, los GC se indican como medicamentos de crisis, es decir, su implementación se da en brotes agudos, ya que poseen eficacia y rápido efecto. No están recomendados como terapia de largo plazo, pues suprimen casi siempre el eje hipotalámico-hipofisario. (Jiménez. 2022).

En términos generales los GC están asociados a diversos efectos colaterales como: polifagia, poliuria, polidipsia, signos digestivos, pioderma superficial, ITU recurrentes y atrofia cutánea, entre otros. A largo plazo pueden producir enfermedades como pancreatitis, úlceras gastrointestinales, diabetes mellitus e hiperadrenocorticismio iatrogénico. (Jimenez, 2022).

### **5.2.3 Ciclosporinas**

La ciclosporina o ciclosporina A (CsA) es un polipéptido aislado del hongo *Tolypocladium inflatum*, que durante más de 10 años se ha utilizado de forma segura y eficaz para el tratamiento de caninos con dermatitis atópica, ya que bloquea la transcripción de muchos genes proinflamatorios gracias a la formación del complejo ciclosporina-ciclofilina, que inhibe la calcineurina, lo que permite bloquear la desfosforilación del factor nuclear de las células T activadas (Nuttall *et al*, 2019)

La CsA, es un antiinflamatorio de amplio espectro, generalmente bien tolerado a largo plazo. La dosis recomendada es de 5 mg/kg, vía oral, una vez al día, durante 4 a 6 semanas como fase de inducción, posterior a esto, se reduce la dosis y frecuencia para controlar la enfermedad, o se puede administrar en días alternos a largo plazo e incluso a una dosis por semana (Nuttall, *et al*, 2019).

Este fármaco está indicado, para pacientes crónicos, con alergia no estacional y como terapia antiinflamatoria de mantenimiento. Los efectos secundarios más frecuentes son vómitos, diarreas, complicaciones infecciosas de la piel, polifagia, hipersalivación, hiperplasia gingival, lesiones papilomatosas e hipertrichosis. (Jiménez, 2022)

#### ***5.2.4 Antihistamínicos***

Los antihistamínicos actúan sobre los receptores de histamina, bloqueando de manera competitiva la formación del complejo, e inhiben la desgranulación de los mastocitos (Santoro, 2019). Los más frecuentemente prescritos son: clemastina, hidroxizina, clorfeniramina y difenhidramina (Lobetti, 2021).

Su uso más frecuente es en terapias combinadas a largo plazo, ya que permite reducir la dosis de otros medicamentos, o como preventivos, para evitar el inicio de las lesiones, (Olivry *et al*, 2015) dado que los antihistamínicos de tipo I son de acción rápida, económicos y seguros.

Aunque son económicos y extremadamente seguros, su eficacia ha sido históricamente baja en el tratamiento de afecciones alérgicas en perros; la falta de eficacia de los antihistamínicos en la DAC puede deberse a que la histamina no juega un papel importante en la inflamación cutánea en perros atópicos (Santoro, 2019; Saridomichelakis & Olivry, 2016).

#### ***5.2.5 Uso de champu para baños.***

Los productos tópicos tienen algunos beneficios frente a problemas dermatológicos, en las que pueden utilizarse en forma de champú, cremas, geles, lociones, spray, espuma. La terapia tópica con baños de agua tibia y champú está recomendada, en pacientes dermatopatas, ya que un

buen cuidado de la piel, ayuda a disminuir la carga del alérgeno o microorganismos, generando un efecto calmante directo sobre la piel y aumenta la hidratación cutánea (Olivry *et al*, 2010).

El uso de champú de gluconato de clorhexidina al 3% o champú de peróxido de benzoilo al 2,5%, dos veces a la semana, durante 21 días, muestra efectos beneficiosos en pacientes con pioderma superficial.

### **5.2.6 Antibioterapia**

El uso de antibióticos no es específico para el tratamiento del prurito, sin embargo, se debe abordar cualquier sobrecrecimiento o infección microbiana, puesto que pueden contribuir al incremento de prurito de forma indirecta. Se ha demostrado que los caninos y los seres humanos con DAC tienen una mayor incidencia de infecciones bacterianas cutáneas y/o por sobrecrecimiento bacteriano y/o hipermultiplicación levadural. En caninos, existen estudios que demuestran que el *Staphylococcus pseudointermedius*, se adhiere más fácilmente a los corneocitos de caninos con DAC que en los de caninos sanos (Bloom, 2013).

El control de las infecciones bacterianas y fúngicas secundarias, y/o la infestación por ectoparásitos son parte muy importante en el tratamiento del prurito. Los antibióticos tópicos (mupirocina, ácido fusídico), los antisépticos (clorhexidina, peróxido de benzoílo, ácido acético/ácido bórico) y los agentes antimicóticos (clorhexidina al 2% -3%, o azólicos) son antimicrobianos eficaces que disminuirán el prurito asociado a pioderma bacteriana y dermatitis levadural, (Malassezial).

De igual manera, el tratamiento de elección para las infecciones profundas de piel por *S. pseudointermedius* son los antibióticos sistémicos como la clindamicina, las cefalosporinas de primera generación como por ejemplo cefalexina y cefadroxilo, la amoxicilina-clavulánico y

las sulfonamidas potenciadas que deben prescribirse con precaución, y solo en casos en donde no exista posibilidad de sustitución.

Cabe aclarar que la *Malassezia pachydermatis*, es una levadura que habita en la piel normal, en canales auditivos, mucosas orales y anal, sacos anales y vagina de las hembras caninas. Por lo que la infección por *Malassezia*, tanto en DAC como en cualquier otra enfermedad, se debe a una complicación secundaria. Se puede tratar con terapias tópicas como champú de clorhexidina al 2-3% y/o con agentes antimicóticos, como el ketoconazol, el itraconazol y fluconazol durante al menos 3 semanas y manteniéndose 2 semanas tras la curación.

Además, encontramos ungüentos, cremas, geles y paños en caso de lesiones localizadas por infecciones bacterianas o micóticas (Olivry *et al*, 2010).

Si se están controlando los signos del prurito y lesiones de piel con una aplicación de formulaciones antisépticas tópicas y no presentan mejoría, se debe considerar un análisis para cultivo y sensibilidad bacteriana y/o un producto alternativo sistémico (Olivry *et al*, 2010).

### ***5.3 Tratamientos actuales y novedosos***

Actualmente, el oclacitinib y el lokivetmab se consideran los tratamientos más nuevos, dentro del arsenal terapéutico. Las primeras publicaciones registradas en la base de datos PubMed sobre el oclacitinib son del año 2013, y sobre el lokivetmab del año 2016.

#### ***5.3.1 Oclacitinib***

El oclacitinib, comercialmente conocido como Apoquel®, actúa inhibiendo preferentemente las citoquinas dependientes de JAK 1, implicadas en la señalización y transducción de

citoquinas proinflamatorias, proalérgicas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13) y pruritogénicas (IL-31); por lo que es aprobado para el control y/o tratamiento del prurito asociado a la dermatitis alérgica y de la dermatitis atópica en perros de 12 meses de edad en adelante (Gonzales, *et al*, 2014).

La dosis recomendada es de 0,4 – 0,6 mg/kg de peso, vía oral, cada 12 horas durante dos semanas, luego como terapia de mantenimiento, se puede administrar reduciendo la dosis, a una vez al día, en función del beneficio-riesgo. Tras la administración oral se comprobó su rápida absorción, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 hora (Forsythe & Jackson, 2020).

Se ha demostrado que la mayoría de casos presentan un control favorable con el tratamiento de dos veces al día, sin embargo, en ocasiones presenta recurrencia del prurito al reducir la frecuencia a 24 horas, considerando que el oclacitinib tiene una vida media corta en caninos y felinos, además que oclacitinib solo está autorizado para el tratamiento una vez al día cuando se usa a largo plazo y se observa efecto rebote de los signos clínicos tras retirar abruptamente el medicamento (Forsythe & Jackson, 2020).

Este producto, está indicado para tratamientos agudos y crónicos de prurito asociado a enfermedades alérgicas. Algunas de las ventajas, son la buena compatibilidad con otras medicaciones utilizadas habitualmente en la clínica, como antiparasitarios, antimicrobianos y AINES, además el inicio es rápido, la actividad pruriginosa efectiva y no interfiere con la respuesta inmunitaria del paciente al ser vacunado (Forsythe & Jackson, 2020), sin embargo, este puede presentar algunos efectos adversos, dentro de los cuales encontramos, signos digestivos, otitis, pioderma, pododermatitis e infección del tracto urinario, de modo que, tiene

un perfil de seguridad alto y su uso a corto plazo se asocia a menos efectos secundarios que la CsA o los Gcc (Prada, 2022).

### **5.3.2 Lokivetmab**

Lokivetmab es la herramienta terapéutica más reciente y una de las más prometedoras en el manejo de prurito de la DAC, es el primer anticuerpo monoclonal caninizado, generado a partir de células de ovario de hámster chino y fue el primer medicamento registrado en España y en la Unión Europea para uso veterinario (Pinto *et al*, 2022). Actúa similar a el oclacitinib, ya que también se dirige a la IL-31, diferenciados en que el anticuerpo actúa extracelularmente al dirigirse y neutralizar la IL-31, citoquina crítica implicada en el prurito de DAC, antes de que pueda unirse a su receptor (Forsythe & Jackson, 2020).

Actualmente, se reconoce que la IL-31 juega un papel destacado en el desarrollo del prurito en la DAC por ende los niveles séricos pueden estar elevados en estos perros. Los linfocitos Th2 y T de memoria secretan principalmente esta interleucina con efectos altamente pruriginosos, dando lugar a las manifestaciones clínicas del cuadro (Pinto *et a.*, 2022). El mecanismo de acción del Lokivetmab es muy específico y no tiene efectos directos sobre otras citoquinas, por lo que no existe riesgo de inmunosupresión, por ende, no hay establecida una duración máxima de tratamiento, empleándose en pacientes crónicos de forma continua (Jiménez, 2022).

La dosis recomendada es de 2 mg/kg (0,91 mg/lb), vía S.C, cada 4 a 8 semanas o 1 mg/kg (0,45 mg/lb), vía SC, cada 4 semanas o según necesidad. (Nuttall *et al*, 2019). Con administraciones posteriores, este intervalo puede aumentar y algunos perros solo requieren inyecciones repetidas cada tres o cuatro meses. (Forsythe & Jackson, 2020).

Cytopoint® es la presentación comercial de lokivetmab, donde se recomienda la administración a 1 mg/kg, vía subcutánea. Él puede mantener su efecto de acción durante 4 a 8 semanas, gracias a que presenta una gran biodisponibilidad (89%), llegando a formar parte de las inmunoglobulinas del organismo. A partir de las 8 horas post administración se puede observar efecto y se va eliminando paulatinamente del organismo, mediante el catabolismo proteico ordinario, de igual manera se ha demostrado que Lokivetmab a las 3-4 horas tras su administración, puede reducir la acción pruriginosa. (Fleck *et al*, 2021).

Se ha referenciado que la aplicación de este nuevo fármaco tiene efectos anti pruríticos de eficacia significativa, considerando una reducción de más del 50%, tanto a las 4 como a las 8 semanas, al igual que la mejoría de las lesiones, sin embargo, presenta un menor efecto antiinflamatorio en las lesiones cutáneas de la enfermedad. (Jiménez, 2022). Además, dentro de las principales ventajas de lokivetmab, encontramos su rápida acción, el intervalo entre dosis, es indicado en perros de cualquier edad, adicional a la seguridad y compatibilidad con otros medicamentos.

Todo lo antes mencionado, hace que esté indicado tanto para terapias crónicas como agudas, aunque, es conveniente el uso combinado de otros fármacos debido a la falta de acción antiinflamatoria. Según Marsella *et al* (2020), el lokivetmab es capaz de reducir los brotes y el prurito tras la exposición al alérgeno. Es un tratamiento más rápido y eficaz que los fármacos con los que se comparó (prednisona, ciclosporina y oclacitinib) (Jimenez, 2022).

No es frecuente encontrar efectos adversos tras la administración, pero entre ellos se incluyen vómitos, diarrea, letargo, incontinencia urinaria y dolor en el punto de inyección. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad raras que generan angioedema, anafilaxia y urticaria,

pero el porcentaje de presentación es pequeño y la probabilidad de desarrollar anticuerpos al producto por falta de eficacia (Forsythe & Jackson, 2020).

Por otro lado, según Gortel (2018), “el principal inconveniente para su implementación en la práctica es dado por su alto costo, el peso mínimo de aplicación es para perros de 3 kg y que, al igual que el oclacitinib, puede ser menos eficaz, si se usa solo cuando hay inflamación severa, liquenificación, otitis y pododermatitis.”

Considerando que los anticuerpos monoclonales solo se encuentran autorizados para DAC, es esencial que para su implementación se tenga certeza del diagnóstico y no tratar empíricamente en cualquier caso de prurito (Forsythe & Jackson, 2020).

Aunque, oclacitinib tenga la misma actividad sobre la IL-31 que lokivetmab, ambos fármacos se pueden combinar cuando se necesita actividad antiprurítica adicional, por ejemplo, oclacitinib se puede aplicar en las primeras fases, en las que el paciente presenta signología y se presume un proceso alérgico, sin embargo, Lokivetmab debe usarse exclusivamente cuando exista el diagnóstico definitivo de DAC. (Jiménez, 2022).

## **6. Recursos y materiales**

### ***Descripción de la muestra***

Se tomaron en cuenta fuentes escritas existentes sobre el tema en cuestión, como artículos científicos, sumarios de reuniones científicas, libros, trabajos de grado, tesis, monografías y estudios de casos registrados en diferentes bases de datos en los últimos 8 años, en caninos, sin raza o edad específica.

Se consideraron documentos en idioma nativo sin embargo se priorizo la búsqueda en una segunda lengua como el inglés o portugués, sin límite de páginas. Todos los recursos fueron en medios digitales por medio de bases y buscadores que permitieron descargar los documentos o archivos PDF.

## **7. Métodos y técnicas de trabajo**

### ***Metodología para la obtención de la información***

Para el desarrollo de la monografía, se realizó una revisión y análisis de múltiples fuentes de literatura provenientes de artículos científicos, sumarios de reuniones científicas, libros, tesis, monografías, trabajos de grado y descripción de casos, con el fin de determinar la terapia multimodal con Lokivetmab en pacientes que presenta dermatitis atópica canina, donde se tendrá en cuenta tanto el tratamiento farmacológico como las terapias de apoyo complementario.

Considerando que el método cualitativo tiene que ver con la búsqueda de conocimientos descriptivos de un objeto en estudio, el cual puede ser un fenómeno social o natural, es decir que su objetivo es conocer los procesos y los motivos de un determinado hecho, es por ello que se ejecutara la utilización de fuentes escritas existentes sobre el tema en cuestión, usando bases de datos bibliográficos, tales como Pubmed, Scielo, Web of science group, Scopus, SpringerLink además de buscadores como Google Scholar, teniendo en cuenta ciertos criterios de inclusión para la elección de los documentos, dentro de los cuales se considera:

Criterios de inclusión:

- Documentos publicados en los últimos 8 años
- Documentos en poblaciones caninas
- Documentos en los que se describa definición, fisiopatología, manifestación clínica, diagnóstico y manejo terapéutico de la DAC.

La búsqueda se realizó usando las palabras claves como: Dermatitis atópica canina, DAC, terapia multimodal, tratamiento convencional, prurito, protocolo, Lokivetmab, Cytoint así

mismo se realizará la búsqueda en otros idiomas con palabras tales como Canine atopic dermatitis, allergic dermatitis, atopic patient, Lokivetmab, monoclonal antibody.

Con los documentos seleccionados se extrajo información clave con la que se realizó un análisis y comprensión acerca de los protocolos y el abordaje terapéutico que realizan en un paciente con dermatitis atópica profundizando en la terapia con Lokivetmab, estableciendo el costo beneficio de la utilidad de este medicamento con la finalidad de compendiar la información obtenida en este campo.

## **8. Revisión sistemática y analítica**

### ***Discusión***

La dermatitis atópica es implacablemente progresiva y se necesita una intervención y control tempranos para ralentizar el proceso de la enfermedad y proporcionar calidad de vida. El rascado constante, las lesiones e infecciones secundarias asociadas con la dermatitis atópica pueden tensar enormemente el vínculo entre los perros afectados y sus dueños hasta el punto de que los perros pueden ser entregados a refugios de rescate o sacrificados.

Considerando la diversidad de fenómenos implicados en la patogénesis de la DAC y la variedad de presentaciones clínicas, se requiere un enfoque terapéutico más racional y personalizado para cada paciente. Estas opciones terapéuticas deben personalizarse para cada paciente atópico, teniendo en cuenta las necesidades de cada perro (facilidad en la administración, gravedad de los signos clínicos, cantidad de medicamentos, efectos secundarios) y la de sus tutores (condición financiera, expectativas, estilo de vida, disponibilidad de tiempo) (Santoro, 2019).

Según Santoro (2019), el tratamiento de la DAC se centra principalmente en 4 factores: tiempo (lesiones crónicas vs agudas), presencia de prurito, inflamación e infecciones. La elección del tratamiento a corto plazo versus tratamiento a largo plazo será determinado por la gravedad y cronicidad de las lesiones, teniendo en cuenta eficacia, efectos adversos y costos.

De igual manera las infecciones cutáneas, bacterianas y/o fúngicas, son agravantes importantes y, como tales, deben tratarse adecuadamente. Hay opciones tópicas y sistémicas disponibles para tratarlas.

Históricamente, los pacientes con DA han sido tratados con GC y/o CsA, ya que la falta de comprensión de su patogénesis ha provocado retrasos en la investigación de nuevas terapias.

En los últimos 10 años se han desarrollado nuevos fármacos que pueden utilizarse para reducir la dosis, frecuencia de administración y evitar los efectos secundarios de los tratamientos clásicos. Actualmente, oclatinib y lokivetmab tienen una mayor tasa de éxito en comparación con los tratamientos clásicos (Jiménez, 2022).

Gracias a la diversidad en las fases de latencia, algunas opciones terapéuticas son más adecuadas para tratar los brotes agudos (glucocorticoides, oclatinib, lokivetmab), mientras que otras están más indicadas para el mantenimiento y/o la prevención de los brotes (oclatinib, lokivetmab).

Para los brotes agudos, se necesitan fármacos de acción más rápida como GC, oclatinib o lokivetmab frente la CsA. Los GC son muy eficaces, pero debido a sus efectos adversos como inmunosupresores, deben utilizarse con precaución; incluso los GC tópicos como el aceponato de hidrocortisona al 0,0584% deben usarse a corto plazo porque pueden causar atrofia cutánea (Jiménez, 2022).

Lokivetmab es la herramienta terapéutica más reciente y una de las más prometedoras para el tratamiento de las manifestaciones pruritogénicas de DAC. Se trata del primer anticuerpo monoclonal caninizado, obtenido mediante tecnología recombinante a partir de células de ovario de hámster chino, aprobado para uso en medicina veterinaria en la Unión Europea en 2017 (Pinto *et al*, 2022).

La dosis recomendada del producto es de 2 mg/kg, vía S.C, cada 4 a 8 semanas. Aunque Campos *et al* (2023) menciona que las dosis actuales oscilaban entre 1,0 y 3,3 mg/kg. Sin embargo, los resultados de un estudio clínico indicaron que lokivetmab a 0,5 mg/kg proporcionó reducciones significativas en las puntuaciones de lesiones, aunque el efecto del tratamiento se observó más tarde y la duración de la eficacia fue más corta que para los perros tratados con lokivetmab a 2 mg/kg (Campo *et al*, 2023). Con administraciones posteriores, este

intervalo puede aumentar y algunos perros solo requieren inyecciones repetidas cada tres o cuatro meses (Forsythe & Jackson, 2020).

Tras revisar varios estudios en los que se evaluó la eficacia y seguridad de lokivetmab en el control del prurito y lesiones cutáneas en perros con dermatitis atópica pudieron determinar que en más del 50 % de los caninos presentaba una mejoría clínica significativa del prurito y una disminución en las lesiones cutáneas en la primera semana de tratamiento con lokivetmab por lo que se puede considerar que lokivetmab ofrece eficacia para el paciente atópico (Silva. M, 2019; Pinto *et al*, 2022; Campos *et al*, 2023).

Dentro de sus ventajas, posee un inicio de acción de solo ocho horas y una duración de alrededor de un mes o como se mencionó anteriormente hasta las 8 semanas. Numerosos estudios han confirmado el efecto antipruriginoso de esta molécula y el éxito terapéutico asociado a su uso. Además, lokivetmab tiene una buena reputación en cuanto a seguridad, con menos eventos adversos registrados en comparación con los medicamentos convencionales, algunas asociadas reacción mediada por anticuerpos por parte del organismo contra lokivetmab pese a que no son comunes (Pinto *et al*, 2022, Silva. M, 2019).

Este anticuerpo monoclonal es una opción terapéutica ventajosa para animales con enfermedades sistémicas o dermatológicas concomitantes, ya que ha demostrado ser eficaz, bien tolerado y seguro (Pinto *et al*, 2022).

Algunos efectos secundarios en animales tratados con lokivetmab se han descrito en estudios de seguridad del fármaco. El letargo y los vómitos fueron las reacciones adversas más comunes observadas por Souza y colaboradores, en su estudio retrospectivo de 2018. Así que el estudio realizado en el 2022 por Pinto *et al*, no es la excepción donde durante los dos meses, sólo se registraron tres casos de eventos adversos. Los tres animales presentaron episodios de vómitos, y uno de ellos también presentó diarrea. En todos los casos la situación se resolvió sin necesidad

de intervención. Eventos adversos también reportados en estudio practicado a 106 perros en Brasil en el año 2023.

Aunque no se ha investigado el desarrollo de anticuerpos contra lokivetmab, hubo dos animales cuya evolución del prurito a lo largo de los dos meses podría ser compatible con esta situación (Pinto *et al*, 2022).

Evaluando la correlación entre EVA y CADESI-4, hubo correlación positiva y significativa entre estas variables, lo que indica que a medida que mejoraba el prurito, también mejoraban las lesiones cutáneas. Fenómeno probablemente producido por el efecto antiinflamatorio indirecto de lokivetmab, que a pesar de bloquear específicamente la IL-31, también disminuyó otras citoquinas de la cascada inflamatoria (Campo *et al*, 2023.) Si bien, cada caso implica un tratamiento individual donde de ser necesario se puede manejar otras opciones que permitan una mejor respuesta.

En cuanto a los exámenes físicos y análisis de sangre realizados antes y después del tratamiento, no hubo cambios con clínica. Estas observaciones están en línea con los resultados obtenidos en el estudio de Michels *et al*, en el que no se registraron cambios en los análisis en animales tratados con lokivetmab (Pinto *et al*, 2022). Claro está que es en un lapso de tiempo corto, adicional se evaluó cuadro hemático, ALT y FA.

La ausencia de interacción con otros medicamentos y la acción específica de una sola interleucina sugieren que lokivetmab puede ser una excelente opción para perros con enfermedades concomitantes que hacen inviable el tratamiento con otras moléculas (corticoides, ciclosporinas) (Pinto *et al*, 2022).

La DAC supone un desafío emocional y físico para los propietarios, tanto económica como en el tiempo invertido, influyen mucho en su calidad de vida. La satisfacción de los propietarios con respecto al plan terapéutico es, por tanto, primordial para mantener su cumplimiento y, en

última instancia, lograr el éxito terapéutico (Pinto *et al*, 2022) por lo que lokivetmab se hace una herramienta bastante oportuna.

Esta terapia biológica tiene la gran ventaja de controlar el estado clínico de los pacientes durante aproximadamente un mes bajo una sola inyección o dosis. No requiere la administración diaria de medicamentos en casa, que es un factor de estrés, tanto en dueños como en el mismo paciente, y con el tiempo podría afectar su vínculo emocional (Pinto *et al*, 2022).

El uso de oclatinib reduce el prurito más rápidamente y mejora significativamente los síntomas en animales en comparación con la prednisolona, pero lokivetmab se considera el fármaco más rápido y eficaz en comparación con la prednisona, la ciclosporina y el oclatinib (Jiménez, 2022; Marsella *et al*, 2020).

Por otra parte, la situación financiera es un factor que desafortunadamente interviene al cuidar este tipo de pacientes, considerando que es un tratamiento de por vida, si no se logra la remisión. Por lo que tratamiento a largo plazo con lokivetmab resulta costoso e inasequible para algunos propietarios, tanto así que optan por elegir otras opciones de tratamiento que mejor se adapten a sus condiciones financieras (Pinto *et al*, 2022).

Finalmente, dentro de sus desventajas encontramos su elevado coste, el peso mínimo para su aplicación es en caninos de más de 3 kg y, al igual que oclatinib, puede resultar menos eficaz cuando se utiliza sólo en inflamaciones graves, líquenes, otitis y pododermatitis (Gortel, 2018).

## **9. Conclusiones y Recomendaciones**

En conclusión el abordaje terapéutico del paciente con DA en primera estancia es aliviar la picazón e inflamación implícita del cuadro clínico, una vez se controle permite establecer un plan de trabajo a largo plazo.

Gracias al desarrollo de tratamientos dirigidos a citocinas, se tiene el potencial de lograr un control más seguro y eficaz con esta enfermedad crónica.

Si bien se cuenta con grandes opciones terapéuticas, dentro del abordaje correcto para la DAC se debe tener en cuenta una buena comunicación con el propietario para que comprenda la dificultad del tratamiento, su cronicidad y el coste económico que supone.

De las herramientas farmacológicas más recientes contamos con el uso de Lokivetmab, el cual administrado vía SC a 2 mg/kg ha demostrado ser una estrategia extremadamente eficaz y segura para controlar la DA. La importante reducción clínica en las puntuaciones de prurito y lesiones cutáneas, la ausencia de efectos secundarios relevantes y la gran especificidad dirigida a la IL-31 hacen de esta herramienta terapéutica una de las más potentes y prometedoras en el campo de la DAC.

Es una terapia que evita la administración diaria del fármaco en casa y permite controlar el prurito del paciente durante un mes, razón por la que el uso de lokivetmab resulta muy conveniente y conduce a un alto grado de satisfacción del propietario.

Sin embargo, su alto costo asociado a la necesidad de mantener el tratamiento a largo plazo puede, en algunos casos, restringir su uso, incluso cuando el éxito terapéutico y la satisfacción de los propietarios sean altos.

De igual manera aun con tratamientos específicos, la administración de fármacos de rápida acción como los glucocorticoides son necesarios en casos agudos, casos en los que se requiere estabilizar al paciente y es necesario una respuesta rápida para luego instauran opciones más seguras.

Para finalizar, si bien es claro que no existe un tratamiento único ideal, una terapia multimodal asegura una mejor calidad de vida para el paciente y los propietarios.

## 9. Bibliografía

1. Bloom, P. (2013). Nonsteroidal, Nonimmunosuppressive Therapies for Pruritus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(1), 173–187.  
doi:10.1016/j.cvsm.2012.09.001
2. Bruet, V., Mosca, M., Briand, A., Bourdeau, P., Pin, D., Cochet-Faivre, N., & Cadiergues, M. C. (2022). Clinical Guidelines for the Use of Antipruritic Drugs in the Control of the Most Frequent Pruritic Skin Diseases in Dogs. *Veterinary sciences*, 9(4), 149. <https://doi.org/10.3390/vetsci9040149>
3. Campos, M. L., Lucas, R., Moraes-Filho, J., de Marco, V., Lopes, J. D., Beviani, D., & Cunha, V. M. C. (2023). Open-label, Non-controlled Study of Lokivetmab in Atopic Dogs in Brazil. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2431512/v1>
4. Contreras, A. (2017). Informe final de pasantía en la Universidad de Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Campus de Botucatu Hospital Veterinario – Área de dermatología y medicina interna de pequeños animales. Dermatitis Atópica canina: Reporte de caso clínico. Trabajo de Grado Pregrado, Universidad de Pamplona. Repositorio Hulago Universidad de Pamplona.
5. Fleck, T. J., Norris, L. R., Mahabir, S., Walters, R. R., Martinon, O., Dunham, S. A., & Gonzales, A. J. (2021). Onset and duration of action of lokivetmab in a canine model of IL-31 induced pruritus. *Veterinary Dermatology*. doi:10.1111/vde.12943.
6. Forsythe, P., & Jackson, H. (2020). New therapies for canine atopic dematitis. In *Practice*, 42 (2), 82–90. doi:10.1136/inp.m340
7. Gedon, N. K. Y., & Mueller, R. S. (2018). Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and translational allergy*, 8, 41.  
<https://doi.org/10.1186/s13601-018-0228-5>

8. Gortel K. (2018). An embarrassment of riches: An update on the symptomatic treatment of canine atopic dermatitis. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 59(9), 1013–1016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091120/>
9. Jiménez, S. (2022). Tratamientos tradicionales, actuales y terapias complementarias sobre el prurito en perros con dermatitis atópica. Trabajo Final de Grado en Veterinaria. Universidad de Lleida, España.
10. Lobetti, R. (2021). The pruritic dog. [https://skat.ihmc.us/rid=1N8ZD45BP-2055SQ2-2CD3/the\\_pruritic\\_dog.pdf](https://skat.ihmc.us/rid=1N8ZD45BP-2055SQ2-2CD3/the_pruritic_dog.pdf)
11. Marsella, R., Ahrens, K., Wilkes, R., Trujillo, A., & Dorr, M. (2020). Comparison of various treatment options for canine atopic dermatitis: a blinded, randomized, controlled study in a colony of research atopic beagle dogs. *Veterinary Dermatology*. doi: 10.1111/vde.12849
12. Nuttall, T. J., Marsella, R., Rosenbaum, M. R., Gonzales, A. J., & Fadok, V. A. (2019). Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1291–1300. doi: 10.2460/javma.254.11.1291
13. Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T. & Prélaud, P. (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International 38 Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 11, 210. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0514-6>
14. Prada, J. M. (2022). Clinical Guidelines for the Use of Antipruritic Drugs in the Control of the Most Frequent Pruritic Skin Diseases in Dogs. *Vet Sci*, 9(4): 149. Doi: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fvetsci9040149>
15. Pinto, M., Silva, M. A., Fernandes, B., Bizarro, A. F., Pereira, H. & Lourenço, A. M. (2022). *Efficacy and safety of lokivetmab (Cytoint ®) for the control of pruritus and*

*skin lesions in dogs with atopic dermatitis. Rev Port Imunoalergologia, 30(1): 21-30.*

Doi: <http://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.075>

16. Rodríguez, Laureano. (2022). Comunicado personal. Director de monografía. Uniagraria. Bogotá. Colombia.
17. Santoro, D. (2019). *Therapies in canine atopic dermatitis: An Update*. Vet Clin Small Anim 49. Elsevier Inc. Pag 9-26. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.002>
18. Saridomichelakis, M. N., & 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
19. Sauvé F. (2023). Itch in dogs and cats. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 64(7), 686–690.*
20. Silva, M. A. B. M. (2019). *Avaliação do uso de lokivetmab (Cytopoint) na dermatite atópica canina* (Doctoral dissertation, Universidade de Lisboa (Portugal)).
21. Vogelnest L. (2021). *Canine atopic dermatitis: a common, chronic and challenging dermatosis. Research comment*. The Veterinary record, 188(5), 185–187. New South Wales, Australia. Doi: <https://doi.org/10.1002/vetr.273>

**- Anexos**