

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL USO DE OCLACITINIB Y LOKIVETMAB EN EL  
MANEJO DEL PRURITO**

**Daniela Suarez Lopez**

**Facultad de ciencias agrarias, Fundación Universitaria Agraria de Colombia**

**Monografía de curso de profundización de dermatología veterinaria**

**Tutor: Javier Vesga**

**18 de agosto de 2023**

## Índice

- Introducción
- Objetivos
- Resumen en inglés y español
- Marco de referencia
- Métodos y técnicas de trabajo
- Recursos y materiales
- Revisión sistemática y analítica
- Conclusiones y Recomendaciones
- Bibliografía

## **Introducción**

El prurito es un signo clínico común en muchos trastornos de la piel y actualmente es la principal queja en dermatología canina. Las enfermedades pruriginosas de la piel pueden afectar la calidad de vida de los perros y sus dueños. Varias familias de medicamentos antipruriginosos están disponibles para ayudar a controlar el prurito en los perros. (Bruet et al.,2022).

La especialidad en dermatología es una de las disciplinas más comunes en la medicina veterinaria hoy en día debido a que la piel es el órgano que se puede examinar con mayor facilidad, es el órgano más notorio y que indica de entrada si algo está bien o mal en un paciente.

Desde los inicios de la historia se comenzaron a reconocer diferentes patologías por medio de las manifestaciones de la piel, así mismo se comenzó el estudio, creación y formulación de tratamientos que con el tiempo fueron evolucionando para la ayuda y bienestar de animales con afecciones dermatológicas.

La dermatología veterinaria se atiende habitualmente en clínicas de pequeños animales, la dermatitis atópica canina (DAC) es el segundo trastorno alérgico de la piel diagnosticado con mayor frecuencia y también ocupa el segundo lugar entre las causas de prurito en perros en todo el mundo. La DAC es una enfermedad prurítica, crónica e inflamatoria, recurrente y predispuesta genéticamente.

El estudio de las dermatopatías es importante para los clínicos de pequeños animales y los dermatólogos porque, aunque la literatura sobre dermatología canina es amplia, hay poca información disponible sobre la aparición de las principales enfermedades de la piel por región geográfica a nivel mundial. (Coucerio et al., 2021).

El prurito es el signo clínico más común de muchas enfermedades dermatológicas, como Dermatitis atópica (AD), alergias en piel por alimentos y poco común alergias por contacto, como bien se sabe los glucocorticoides son los medicamentos más utilizados por los médicos veterinarios para aliviar este signo clínico en un paciente, pero en ocasiones no son suficientes para solucionar el problema de raíz como lo son eventos crónicos y a corto plazo, por esto diferentes bases literarias y autores han desarrollado e investigado información relevante sobre Apoquel® (Oclacitinib) y Cytoint® (Lokivetmab) donde el primero inhibe selectivamente las vías involucradas con el picor y la inflamación siendo este un inhibidor de la Janus quinasa (JAK) y el otro un anticuerpo monoclonal que se dirige y neutraliza específicamente a la interleuquina 31 canina (IL-31); Ambos medicamentos están aprobados para el control y tratamiento del prurito asociados a diferentes patologías dermatológicas. (Rynhoud et al.,2021).

Alergia, dermatitis alérgica por pulgas y alimentos adversos cutáneos manifiestan reacciones, presentes en las clínicas veterinarias con la característica del signo clínico de prurito que a menudo se asocia con inflamación e infecciones cutáneas secundarias, los desencadenantes de los brotes agudos de dermatitis atópica pueden incluir alimentos, pólenes, ácaros del polvo y picaduras de pulgas u otros insectos, como tal la dermatitis es una enfermedad alérgica común de la piel de los perros que puede influir negativamente en la calidad de vida de la mascota y del propietario; por lo tanto, es necesario un tratamiento eficaz. (Rynhoud et al.,2021).

Actualmente los glucocorticoides sistémicos se pueden usar para tratar tanto brotes y dermatitis alérgica crónica, respectivamente, ya no se recomienda la terapia a largo plazo con glucocorticoides, debido a efectos adversos graves, incluyendo efectos gastrointestinales, ulceración, hiperlipidemia, diabetes mellitus, atrofia muscular e hiperadrenocorticismio iatrogénico, entre otros, por esto Lokivetmab (Cytoint®), también está disponible para tratar diferentes enfermedades; recientemente se ha informado que tiene un efecto más pronunciado sobre el prurito en comparación con otros medicamentos. (Rynhoud et al.,2021).

Aliviar el prurito es importante para interrumpir el ciclo de picazón y permitir la cicatrización de la piel, reduciendo así los cambios inflamatorios crónicos y secundarios como también las infecciones; por otro lado, para antibacterianos Oclacitinib (Apoquel®) es el indicado para el tratamiento de enfermedades alérgicas de la piel; Apoquel® siendo un inhibidor de la quinasa Janus (JAK), se dirige a vías específicas para citocinas implicadas en el picor y la inflamación. Como tal el JAK es un conjunto de enzimas que están involucradas en la señalización y transducción de señales de citocinas proinflamatorias, proalérgicas y pruritogénicas asociadas, al realizar su mecanismo de acción trata de forma eficaz el cuadro clínico. (Rynhoud et al.,2021).

El objetivo de este trabajo es describir la efectividad y seguridad de Oclacitinib (Apoquel®) y Lokivetmab (Cytoint®) en cuanto al manejo y control del prurito en caninos con alguna afección a nivel dermatológico, identificando sus ventajas, desventajas, eficacia y seguridad basándose en una revisión literaria.

## **Objetivo General**

Describir el uso de Oclacitinib (Apoquel®) y Lokivetmab (Cytoint®), analizando en base a la literatura la efectividad de cada uno de estos medicamentos, identificando las ventajas y desventajas para el tratamiento y manejo de un paciente con prurito.

## **Objetivos específicos**

- Mencionar los mecanismos de acción de cada fármaco comparando ventajas y desventajas de cada uno al momento de realizar un tratamiento.
- Especificar la eficacia de cada medicamento basándose en una revisión exhaustiva de literatura relacionada con la aplicación de tratamientos a pacientes con enfermedades cutáneas
- Establecer el porqué del uso de estos medicamentos es indicado para el manejo de pacientes con prurito y justificar el uso de ambos medicamentos en la especialidad de dermatología

## Resumen

El presente trabajo pretende describir dos medicamentos actualmente utilizados en el campo de la medicina veterinaria conocidos como Oclacitinib (Apoquel®) y Lokivetmab (Cytoint®), identificando las ventajas, desventajas, seguridad y efectividad para el tratamiento y manejo de pacientes con prurito basándose en una revisión exhaustiva de literatura.

Dentro de las patologías en el campo de la dermatología veterinaria e incluso en patologías secundarias a estas, en la mayoría de los casos uno de los signos clínicos más frecuentes es el prurito, el prurito suele ser un signo clínico evidente y muy molesto para los pacientes que tengan alguna afectación en la piel por lo que en la industria farmacológica se han destacado una gran variedad de medicamentos útiles para el manejo y control de este signo y de la patología en curso.

El prurito no solo es un signo que debe tratarse si no que también es de suma importancia encontrar su origen, es decir, encontrar su causa primaria para así brindarle una ayuda al paciente y a su propietario.

Oclacitinib (Apoquel®) y Lokivetmab (Cytoint®) son dos de los muchos fármacos útiles y de gran elección por médicos veterinarios para el manejo del prurito; estos medicamentos vienen en diferentes presentaciones para brindar la comodidad que busque el tutor del paciente y así mismo la comodidad y utilidad del animal; es por esto que en los últimos años diversas investigaciones se han centrado en la eficacia, ventajas, desventajas y seguridad en la utilización de ambos medicamentos no solo para el manejo del prurito sino también para el control o solución de diferentes patologías como lo es la Dermatitis Atópica Canina (DAC).

Lokivetmab (Cytoint®) es un anticuerpo monoclonal el cual su mecanismo de acción se basa en bloquear la interleuquina 31 (IL-31) para el manejo y disminución del prurito, mientras que Oclacitinib (Apoquel®) es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK) cuyas enzimas participan en la respuesta alérgica de los caninos brindándole un manejo, control y alivio al prurito, ambos fármacos han demostrado importantes ventajas frente a los medicamentos de base mayormente utilizados en las clínicas veterinarias como los son los corticosteroides en la mayoría de los pacientes debido a la falta de información de muchos profesionales en los últimos años.

### **Abstract**

The present work aims to describe two drugs currently used in the field of veterinary medicine known as Oclacitinib (Apoquel®) and Lokivetmab (Cytoint®), identifying the advantages, disadvantages, safety and effectiveness for the treatment and management of patients with pruritus based on an exhaustive review of the literature.

Within the pathologies in the field of veterinary dermatology and even in secondary pathologies to these, in most cases one of the most frequent clinical signs is pruritus, pruritus is usually an evident and very annoying clinical sign for patients who have some skin affection so that in the pharmacological industry a great variety of useful drugs have been highlighted for the management and control of this sign and of the pathology in course.

Pruritus is not only a sign that must be treated but it is also of utmost importance to find its origin, that is to say, to find its primary cause in order to help the patient and his owner.

Oclacitinib (Apoquel®) and Lokivetmab (Cytoint®) are two of the many useful drugs and of great choice by veterinarians for the management of pruritus; these drugs come in different presentations to provide the comfort sought by the patient's guardian and also the comfort and usefulness of the animal; This is why in the last years several investigations have focused on the efficacy, advantages, disadvantages and safety in the use of both drugs not only for the management of pruritus but also for the control or solution of different pathologies such as Canine Atopic Dermatitis (CAD).

Lokivetmab (Cytoint®) is a monoclonal antibody whose mechanism of action is based on blocking interleukin 31 (IL-31) for the management and reduction of pruritus, while Oclacitinib (Apoquel®) is a Janus kinase (JAK) inhibitor whose enzymes participate in the allergic response of canines providing management, Both drugs have demonstrated important advantages over the basic drugs mostly used in veterinary clinics such as corticosteroids in most of the patients due to the lack of information of many professionals in the last years.

## **Marco de referencia**

### **Descripción anatómica y funcional de la piel.**

La piel, es nuestro órgano más grande y proporciona integridad a nuestro organismo, es identidad, además, permite el intercambio con nuestro entorno, al mismo tiempo que media protección de esta.; la piel equilibra la temperatura corporal y la humedad, protege de la luz ultravioleta, transmite sensaciones y representa una fuerte barrera contra innumerables microbios, toxinas y otros peligros, históricamente, la piel se veía como un órgano compuesto por una capa más externa, la epidermis y un tejido conjuntivo subyacente, la dermis. Mientras que la epidermis comprende diferentes etapas de queratinocitos diferenciados que forman una

capa de células cornificadas, el estrato corneo (SC), que crea una barrera mecánica contra los invasores potencialmente dañinos, la dermis es una rica colección de fibras de colágeno, fibroblastos y terminaciones nerviosas, si bien estas distintas capas anatómicas son críticas para nuestra comprensión de la organización de la piel, esta realiza muchas funciones dispares.

Actualmente, los investigadores dividen la piel en cuatro niveles funcionales orquestados de la barrera cutánea: la barrera del microbioma, la barrera química, la barrera física y la barrera inmunitaria, estos se desarrollaron durante la evolución y funcionan para estabilizar y restaurar la homeostasis cutánea y para montar medidas de defensa cuando sea necesario.

Las alteraciones en cada componente de la barrera cutánea pueden causar patógenos, condiciones, tales como infecciones de la piel, inflamación de la piel estéril, sensibilización alérgica o cutáneo, desarrollo de tumores en consecuencia, la mejor comprensión posible del funcionamiento de las diferentes partes de la barrera cutánea es un requisito previo para desarrollar estrategias para conservar la integridad de la piel y para apoyar la recuperación de las barreras alteradas. (Eyerich et al., 2018).

### **Defectos de la barrera cutánea.**

De acuerdo con la teoría de "afuera hacia adentro", una epidermis deteriorada conduce a una mayor penetración de alérgenos y, por lo tanto, una mayor exposición a alérgenos de las células inmunitarias epidérmicas, este defecto de la barrera cutánea puede deberse a una disminución de las concentraciones de la filagrina.

La caspasa está involucrada en la descomposición de la filagrina en humectante natural, factores tales como aminoácidos libres y péptidos pequeños y concentraciones alteradas pueden influir en la barrera de la piel, función e hidratación del estrato córneo.

Resultados contradictorios con respecto al metabolismo de la filagrina en perros atópicos se han publicado con menor y concentraciones más altas de caspasa. Cambios en la composición de ceramida de la piel atópica canina lesional ha sido descrito contribuyendo a la desorganización de la envoltura lipídica y, por lo tanto, la interrupción de la barrera epidérmica. (Gedon et al., 2018).

### **¿Cómo la nutrición afecta la piel?**

La fuente de alimentación de los perros a lo largo de su vida proviene de productos ya sea caseros o los que se encuentran en el mercado (comerciales). Mismos alimentos que son suministrados a las mascotas con el fin de que estos proporcionen los nutrientes necesarios y que supla todas sus necesidades alimenticias. Muchos de estos alimentos pueden provocar una alergia a los mismos, esto va a desencadenar en una serie de dermatopatías en los perros. Los mecanismos inmunológicos asociados a una reacción de hipersensibilidad de tipo I; sin embargo, pueden estar involucrados otros mecanismos de la hipersensibilidad de tipo III y el tipo IV. Estas dermatopatías se van a presentar a cualquier edad, sexo y raza, no existe un factor en específico. Los signos cutáneos de las reacciones adversas en perros son variables e inespecíficas. La presentación clínica más común es prurito generalizado no estacional con o sin lesiones, los signos clínicos que suelen aparecer son: prurito, pápulas, pústulas, ronchas, angioedema, eritema, úlceras, excoriación, liquenificación, cambios pigmentarios, alopecia, escamas y costras. El prurito puede intensificarse cuando se le brinda al perro el alimento causante. Las manifestaciones clínicas comúnmente encontradas incluyen dermatitis papular o macular ventral (axilas, íngles y abdomen), pioderma superficial, otitis externa uní o bilateral, seborrea, y menos frecuente se encuentra edema palpebral y urticaria. Se cuenta con dos alternativas como tratamiento ante una

alergia alimentaria, estas son denominadas dietas de eliminación: pueden ser de origen comercial o formuladas en casa. Todas las dietas presentan distintas ventajas o inconvenientes.

La dermatitis atópica canina, conocida como (DAC) es considerada como un síndrome, en el que intervienen múltiples factores. Se cree que está causada por una alteración de la barrera cutánea acompañada de un desequilibrio inmunológico, además presenta una predisposición genética. La alteración en la barrera cutánea y el desequilibrio inmunológico conllevan a un cuadro de prurito intenso, a la aparición de hipersensibilidad a alérgenos ambientales o alimentarios y a una mayor posibilidad de padecer infecciones cutáneas secundarias. (Alarcón, 2022).

Adicionalmente, autores como (Karasová et al.,2022)., citan que las alergias alimentarias en perros aumentan constantemente, y son una de las más comunes causas de problemas dermatológicos y gastrointestinales en pequeños animales.

La hipersensibilidad a los alimentos puede ocurrir a cualquier edad, desde cachorros destetados hasta ancianos, en perros cuya composición del alimento nunca fue modificada; aproximadamente el 30% de los perros con diagnóstico confirmado son menores de 1 año, Los signos clínicos incluyen prurito no estacional, que puede responder positiva o negativamente a la terapia con esteroides, por lo general, esta condición pruriginosa afecta el oído, los pies, la región inguinal, el área axilar, la cara, el cuello y el perineo, luego pueden presentarse eritema, pápulas, alopecia, costras e hiperpigmentación como resultado de prurito, y estos síntomas a menudo se acompañan de bacterias o malassezia secundarias.

Aproximadamente el 20-30% de los perros con alergias alimentarias también sufre otras alergias, como hipersensibilidad a las picaduras de pulgas o dermatitis atópica.

El manejo y la terapia a largo plazo requieren un enfoque individualizado, que también incluye nutrición especial para perros.

El tratamiento generalmente se compone de inhibidores de la cinasa de Janus (Apoquel tbl., Cytopint inj.), antibióticos y corticosteroides, que estos dos últimos, desafortunadamente, están asociados con muchos efectos secundarios.

### **Prurito.**

El prurito es considerado patológico cuando es frecuente, genera daño y cuando ya impide que el animal realice sus actividades normales y naturales; en el diario de la clínica se observa el prurito frecuentemente como uno de los principales síntomas de molestia tanto para el animal como para su tutor, en sí, es el síntoma por el cual los tutores deciden consultar con un profesional para saber si a su animal de compañía le sucede algo o esta todo dentro de lo normal, es importante recalcar que junto al prurito puede haber aparición de lesiones secundarias tales como pústulas, pápulas, costras o escamas que se deben ya sea al autotraumatismo o a infecciones secundarias.

Las alergias en los caninos hoy en día son muy comunes, tanto en la medicina humana como en la medicina veterinaria, las alergias son un diario vivir en las clínicas, las alergias más frecuentes son ocasionadas por ectoparásitos, alérgenos ambientales, alimentos, o productos químicos.

Según cita la literatura el picor es una sensación discreta e irritante estrechamente unida a un impulso de rascarse; el rascado agudo desarrollado evolutivamente como una defensa adaptativa contra irritantes de la piel, patógenos o parásitos, por el contrario, el ciclo de picazón-rascado en la picazón crónica es perjudicial, ya que induce una escalada de la picazón y daño de la piel clínica y preclínicamente, la incidencia de rascado se evalúa actualmente como un parámetro

motor unidimensional y se cree que refleja la severidad del prurito. Proponemos que rascarse, cuando se aprecia como un comportamiento motor complejo y multidimensional, brindará una mayor comprensión en la naturaleza de la picazón y la organización de los circuitos neuronales que impulsan patrones motores repetitivos. (Wimalasena, et al., 2021).

### **¿Como surge la Dermatitis Atópica Canina?**

Estudios recientes en perros indican que la activación de los receptores tipo toll y PAR-2 en los queratinocitos induce la producción de citocinas y quimiocinas necesarias para iniciar y mantener los síntomas asociados con Dermatitis Atópica.

En las lesiones agudas, la inflamación alérgica desencadena la liberación de citocinas como IL-4 e IL-13, que inducen una respuesta T-helper 2 (T2).

En las lesiones cutáneas crónicas, las células CD8 predominan en la epidermis de un perro con AD, mientras que las células CD4 predominan en la dermis; un mayor número de ambos tipos de células que están presentes en lesiones y epidermis atópica no lesionada, así como en dermis lesionada frente a piel sana, por el contrario, la dermis no lesionada exhibe un aumento en las células CD8 solamente.

La interleucina-31 es una citocina descrita recientemente que se cree que juega un papel importante en la DA y el prurito.

El desarrollo de la DA canina está asociado con cambios en poblaciones de linfocitos tanto cutáneas como circulantes, las respuestas de los linfocitos se caracterizan por la producción de un variedad compleja de citoquinas, incluyendo no sólo T-helper 2 sino también T-helper 1, T-

helper 17 y respuestas de células T reguladoras, además, el análisis de la expresión génica de micromatrices ha permitido la identificación de varios factores distintos de las citocinas que parecen asociarse con inflamación atópica, estos incluyen la proteína de unión a calcio S100A8, amiloide A sérico y varios inhibidores de la proteasa, así como genes implicados en la epidermis y formación de barreras, receptores de inmunidad innata, proteínas del ciclo celular y apoptosis.

Tal variedad de mecanismos inmunológicos que están en juego en AD canina demuestra la naturaleza compleja de la enfermedad de un punto de vista inmunológico.

Comprender la complejidad inmunológica de la enfermedad es valioso desde el punto de vista clínico, ya que ayuda en la planificación de un enfoque de tratamiento multimodal para la DA canina.

Una única estrategia terapéutica suele ser inadecuada en el largo plazo; por lo tanto, los objetivos del tratamiento deben incluir la modificación a largo plazo de la respuesta inmunitaria del paciente mientras se esté minimizando los efectos adversos a largo plazo relacionados con la terapia. (Arcique et al, 2022).

### **Dermatitis Atópica Canina.**

La dermatitis atópica canina (DAC) es un síndrome clínico heredado genéticamente que abarca una diversidad de mecanismos y puede tener una variedad de desencadenantes. El desarrollo de la enfermedad clínica es el resultado de factores genéticos y condiciones ambientales, que dan forma a la respuesta inmunológica resultante.

La enfermedad clínica se vuelve evidente una vez que se alcanza un umbral de respuesta inflamatoria. El deterioro de la barrera cutánea juega un papel en la promoción de la disbiosis cutánea y el aumento de la penetración de alérgenos. Los queratinocitos dan forma a la respuesta de las células dendríticas y la respuesta linfocítica posterior. La linfopoyetina estromal tímica es uno de los vínculos entre la barrera cutánea dañada y la modulación de una respuesta T-helper (Th)2. Todavía no está claro si existen mutaciones en los genes de la barrera cutánea en los perros atópicos, como ocurre en los humanos, o si las alteraciones observadas son puramente secundarias a la inflamación.

Se ha informado una respuesta inmunitaria desregulada con un aumento de las células T reguladoras Th2, Th17 y CD4+CD25+. Una variedad de citocinas [interleucina (IL)-31, IL-34, factor inhibidor de la migración de macrófagos] se proponen como posibles biomarcadores y dianas de tratamiento porque aumentan en el suero de perros atópicos en comparación con los controles, aunque existe una correlación entre el suero los niveles de estos factores y la gravedad de la enfermedad no siempre están presentes.

El principal problema con muchos estudios publicados es que los perros atópicos siempre se comparan con controles normales. Por lo tanto, no está claro si los cambios que encontramos son realmente una firma de la DA o simplemente una manifestación de respuestas inflamatorias amplias no específicas. Se necesitan con urgencia estudios que consideren la comparación con otras enfermedades inflamatorias diferentes a la CAD para identificar correctamente qué es lo específico de este complicado síndrome. (Marsella,2021).

Por otro lado, según (Calessio et al.,2023) considera que la dermatitis atópica canina (DA) afecta al 20-30% de la población canina se define como un prurito genéticamente predispuesto, enfermedad cutánea inflamatoria con signos clínicos asociado con la producción de

inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a alérgenos ambientales. Su patogénesis es multifactorial y no completamente dilucidada. El signo clínico relevante es el prurito, que suele ocurrir antes de las lesiones, y se agrava con el desarrollo de infecciones secundarias, que son de intensas a graves. Lesiones iniciales incluidas eritema, pápulas, alopecia, excoriaciones y ulceraciones, hay pústulas, costras y descamación, en infecciones secundarias, y signos como liquenificación e hiperpigmentación se relacionan con la cronicidad de la enfermedad.

Otros autores comentan que los lípidos juegan un papel crítico en la piel como componentes de la barrera epidérmica y como señalización y moléculas antimicrobianas. La dermatitis atópica en perros se asocia con cambios en la composición lipídica de la piel, pero no está claro si estos preceden o siguen al inicio de la dermatitis. Se cree que la enfermedad es causada por una respuesta inmune aberrante a los alérgenos ambientales, como los antígenos de los ácaros del polvo doméstico y el polen que penetran en la barrera epidérmica.

La barrera física está formada por la capa más externa de la piel, el estrato córneo, que consiste en queratinocitos aplanados anucleados (corneocitos) que están incrustados en una matriz lipídica lamelar en una configuración de "ladrillo y cemento".

Las principales clases de lípidos que componen la matriz lipídica epidérmica son los ácidos grasos libres (FFA), ésteres de colesterol y ceramidas. Además de su función crítica en la barrera de la piel, los lípidos también juegan un papel esencial como moléculas de señalización en la inflamación y la cicatrización de heridas y tienen actividad antimicrobiana al potenciar el efecto de los péptidos antimicrobianos.

DAC está asociado con una función de barrera deteriorada, pero si esto es un defecto primario o secundario a las citocinas liberadas durante la inflamación no está claro. un número limitado de

los estudios han informado cambios en el estrato córneo o la composición de lípidos epidérmicos en DAC, incluida una reducción en la cantidad relativa de ceramidas y resultados variables para FFA y colesterol.

Los resultados no concluyentes se pueden atribuir en parte a las diferencias en razas, recolección de muestras y metodología para el análisis de lípidos. Evidencia reciente indica que la DAC en personas y perros no es una sola enfermedad, sino más bien un síndrome complejo compuesto de múltiples endotipos, con diferentes moléculas, vías que conducen a un fenotipo clínico similar. (Franco et al.,2021)

### **Signos clínicos macroscópicos de DAC**

Clínicamente, la DA canina es muy similar a su contraparte humana tanto en el tipo como en la distribución de las lesiones. Las lesiones agudas consisten en máculas eritematosas, eritema generalizado, vesículas pequeñas y supuración en fases tempranas. En cuanto a las lesiones crónicas podemos encontrar liquenificación, hiperpigmentación, pápulas y pústulas. Algunas de las complicaciones más comunes de esta enfermedad son las infecciones por bacterias y por hongos, excoriaciones y ulceraciones debidas al autotrauma e incluso en algunos individuos podemos llegar a observar rinitis alérgicas y conjuntivitis junto a los brotes de DAC.

Clásicamente, las zonas de predilección de la DAC son el hocico, el cuello, el tórax, las áreas perioculares, el pabellón auricular, el área antebraquial, las áreas axilar e inguinal y las extremidades torácicas y pélvicas tanto interdigitalmente como en las superficies palmar y

plantar. A medida que la enfermedad progresa, las lesiones cutáneas se hacen más evidentes y el prurito aumenta en gravedad. (Casals,2018).

### **Signos clínicos microscópicos de DAC**

La dermatitis atópica canina se caracteriza por un patrón histológico de dermatitis perivascular superficial en el que se pueden encontrar mastocitos, eosinófilos, linfocitos y neutrófilos, dependiendo de la fase en que se halle la reacción inflamatoria. En la epidermis puede observarse exocitosis de granulocitos eosinófilos bajo el estrato córneo y exocitosis de linfocitos (CD4+ y CD8+, con predominio de CD4 en la epidermis de perros con lesiones eritematosas y predominio de CD8 en perros con DAC sin lesiones). (Casals,2018).

### **Tratamiento para DAC con Apoquel® (Oclacitinib).**

El tratamiento más importante es la erradicación total de la fuente alérgica con base en la destrucción o interrupción del ciclo biológico.

El riesgo de infestaciones en el hogar es la gran amenaza, y es por ello la mejor prevención radica en el empleo de productos que eliminen la pulga antes de que sea capaz de poner huevos. Dentro de los medios químicos existen insecticidas de uso tópico eficaces o en forma de aerosoles, como las permetrinas.

También se recomiendan los productos que contengan ácidos grasos omega 3 y 6; para el control del prurito, se recomienda el Oclacitinib, esta sustancia también puede ejercer efectos sobre otras citoquinas (por ejemplo, las que participan en la defensa del huésped o hematopoyesis) con sus potenciales efectos no deseados, la sustancia se conoce comercialmente como Apoquel®. (Laverde,2018).

### **Tratamiento para DAC con Cytoint® (Lokivetmab).**

Varios tratamientos para la dermatitis atópica están actualmente disponibles. La DAC se puede tratar con inmunoterapia específica para alérgenos, así como con un tratamiento antipruriginoso sintomático que incluye glucocorticoides, ciclosporina, oclacitinib o lokivetmab. El último de estos fármacos, lokivetmab, es un caninizado anticuerpo anti-interleucina-31 que se une a la circulación IL-31, impidiendo así su unión al receptor. En el estudio que evaluó la seguridad y la eficacia de lokivetmab se encontró que a una dosis superior a 0,5 mg/kg conduce a una reducción significativa de IL-31-dependiente prurito durante al menos cuatro semanas. La disminución del prurito resultante se correlacionó directamente a una mejor condición de la piel según lo determinado clínicamente evaluar utilizando CADESI 03 y PVS. La eficacia del fármaco también se evaluó utilizando el agua transepidermica prueba de pérdida (TEWL). Los resultados obtenidos con respecto a la eficacia del tratamiento medido por VAS evaluado por el propietario, se encontró que el 67,4 % de los perros experimentó una reducción de más del 50 % en prurito a las cuatro semanas, 84,26% a las 8 semanas y 88,76% a las 12 semanas.

Al evaluar la severidad de las lesiones cutáneas con el método CADESI 04, más del 50% de la reducción de los síntomas clínicos se midió en el 57,3% de perros después de 4 semanas, 78,77% después de 8 semanas y 80,83%, a las 12 semanas. (Szczepanik,2020).

### **Janus Quinasas.**

Las Janus quinasas (JAK) son tirosina quinasas intracelulares no receptoras, la familia consta de cuatro miembros, incluidos JAK1, JAK2, JAK3 y TY2K, desde el primer descubrimiento de JAK por Wilks hace treinta años, se han hecho grandes esfuerzos para comprender su estructura y funciones. Los cuatro JAK juegan un papel esencial en la transducción de las señales mediadas por citocinas, que tienen lugar a través de los transductores de señales JAK y activadores de la vía de transcripción (STAT), cuatro miembros de la familia JAK surgieron como potenciales dianas farmacológicas en diferentes tipos de enfermedades. (Shawky et al., 2022).

### **Interleucinas (IL)-31.**

La interleucina (IL)-31 es una citocina mejor conocida por sus efectos pruritogénicos en todas las especies, fue descubierto en 2004 por varios grupos como una citocina perteneciente a la familia de citocinas glicoproteína 130/IL-6 y se cree que es producido por las células T-helper 2 (Th2) después de la presentación del alérgeno por las células de Langerhans, también se ha demostrado que es secretada por macrófagos, basófilos, eosinófilos y queratinocitos activados después de la exposición al alérgeno o el inicio de la inflamación de tipo 2 en los tejidos, la interleucina-31 se une a un receptor heterodimérico (IL-31 receptor A y receptor beta de oncostatina M) para activar vías de transducción de señales dentro de las células. Estos receptores se pueden encontrar en células inmunitarias como los macrófagos, mastocitos, eosinófilos y basófilos, así como queratinocitos y ganglios de la raíz dorsal de las neuronas periféricas, cuando la IL-31 se une a su receptor heterodimérico, la señalización vías como Janus kinase (JAK)/transductor de señal y activador de la transcripción (STAT), fosfoinositida 3-quinasa (PI3K)/AKT, y diferentes

mitógenos activados vías de proteína quinasa, como la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), p38 y c-Jun N-terminal quinasa, se activan, lo que lleva a cambios biológicos en las células, estos cambios incluyen quimiotaxis de células inmunitarias, secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, respuestas pruriginosas en la piel, y la ruptura de la barrera de la piel resultando en parte alteraciones en la proliferación, diferenciación y síntesis de proteínas de barrera. Las concentraciones de IL-31 están elevadas en pacientes alérgicos pruriginosos, condiciones de la piel y puede inducir comportamientos de rascado en una variedad de especies como ratones, monos y perros. (Fleck et al., 2021)

### **Mecanismo de acción de Oclacitinib (Apoquel®)**

Oclacitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 que se dirige a la señalización de citocinas involucrada en el prurito e inflamación como IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31. En sistemas de prueba de enzimas aisladas, oclacitinib ha inhibido JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa 2 (TYK2) por 50% a concentraciones (IC50) de 10, 18, 99 y 84 nm, respectivamente.

Oclacitinib fue más potente contra Enzima JAK1, que muestra una selectividad de 1,8 veces para JAK1 frente a JAK2 y selectividad de 9,9 veces hacia JAK1 frente a JAK3. En estudios basados en células in vitro, oclacitinib no tiene ningún efecto significativo sobre los granulocitos-macrófagos factor estimulante de colonias (GM-CSF), eritropoyetina (EPO), IL-12 o IL-23 en las concentraciones probadas, en la DA canina, las citoquinas producidas por Tipo de células T auxiliares (Th) 1, Th2, Th17 y Th22, así como células inmunitarias innatas y queratinocitos después exposición a alérgenos.

La farmacocinética del maleato de oclacitinib mostró absorción rápida en perros y alto absoluto oral biodisponibilidad que va del 79% al 89%, que es no afectados por la administración de alimentos; el tiempo hasta la concentración máxima (t<sub>max</sub>) es inferior a 1 hora, y la vida media varía de 4,0 a 5,9 horas, estos son propiedades que soportan dos veces al día o una vez al día régimen de dosificación en perros; dosificación dos veces al día (hasta 2 semanas) proporciona exposiciones de plasma que inhiben citocinas dependientes de JAK1 relevantes en la enfermedad, proceso a lo largo del intervalo de dosificación. (Marsella et al., 2023).

Adicionalmente menciona la literatura que Apoquel® es un fármaco inmunomodulador, a diferencia de los glucocorticoides o la ciclosporina, ambos inmunosupresores que impiden la acción del sistema inmune desde el inicio de la cascada. La dosis recomendada es de 0,4 – 0,6 mg/kg de peso, vía oral, cada 12 horas durante dos semanas. Como terapia de mantenimiento se puede administrar reduciendo la dosis a una vez cada 24 horas, en función del beneficio-riesgo. Tras la administración oral se comprobó su rápida absorción, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 hora. Además, presenta una biodisponibilidad oral elevada, entre el 79-89%; 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 (antiparasitarios, antimicrobianos y AINES), el inicio rápido, la actividad pruriginosa efectiva y que no interfiere con la respuesta inmunitaria de perros al ser vacunados (Jiménez, 2022).

### **Ventajas, desventajas y efectos secundarios de Apoquel® (Oclacitinib).**

Un error común durante el uso de Apoquel® (Oclacitinib) es intentar reducir la dosis a terapias en días alternos, ya que no será efectiva debido a la vida media corta del fármaco.

Algunos de los efectos adversos que puede presentar son signos digestivos, otitis, pioderma, pododermatitis e infección del tracto urinario, según estudios, en algunos animales se ha observado un efecto rebote de los signos clínicos tras la retirada brusca del tratamiento debido al aumento de las citoquinas pruritogénicas tras la retirada de la inhibición de JAK y por una mayor sensibilidad de las terminaciones nerviosas cutáneas a estas citoquinas.

Otras desventajas son la edad mínima de administración de 12 meses y su posible menor eficacia en situaciones cuando hay presencia de inflamación severa, liquenificación, otitis y pododermatitis.

Sin embargo Oclacitinib es un fármaco que se puede utilizar en perros con pioderma superficial o sobrecrecimiento bacteriano, ya que no hay estudios que demuestren que la administración de Apoquel® agrave los signos clínicos de este sobrecrecimiento, se ha estudiado el uso de oclacitinib junto con ciclosporina a la dosis recomendada y no observaron efectos adversos significativos, por lo que se puede utilizar para el control del prurito durante la inducción del tratamiento con ciclosporina, de modo que, oclacitinib tiene un perfil de seguridad bueno y su uso a corto plazo. (Jiménez, 2022).

### **¿De dónde surge la terapia con anticuerpos monoclonales?**

Históricamente, en el siglo XVIII Jenner descubrió que, inoculando a personas susceptibles con el virus de la viruela bovina, éstas quedaban protegidas de la viruela humana (aunque en esta época todavía no se conocían los anticuerpos). Esto llevó a la síntesis de las primeras vacunas por Louis Pasteur a finales del siglo XIX. En esta misma época, comenzó el uso de anticuerpos para tratar enfermedades, se utilizó el suero de animales inmunizados contra la difteria para tratar a cerdos infectados; este gran avance fue de forma rudimentaria, con anticuerpos policlonales, a principios del siglo XX, se confirmó que la protección proviene de los anticuerpos y se descubre que son proteínas. En los años 40 Linus Pauling estudió la estructura de estas proteínas identificando así su especificidad.

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

En medicina veterinaria, una de las investigaciones realizadas tenía como objetivo determinar su papel en el desarrollo del prurito canino y en la dermatitis atópica, para ello, se utilizaron perros de laboratorio de raza Beagle de los cuales se obtuvieron muestras de suero y, además, también se tomaron estas mismas muestras en animales sanos y de otros con dermatitis atópica. Se administró IL-31 a los perros de laboratorio por vías intravenosa, subcutánea e intradérmica y seguidamente se realizaron grabaciones en vídeo para cuantificar de esta manera el comportamiento del prurito. Así mismo, también se emplearon técnicas cuantitativas de inmunoensayo para medir los niveles de cIL-31 en el suero de estos animales.

Los perros que recibieron esta interleuquina, independientemente de la vía de administración, mostraban un comportamiento de prurito notablemente mayor que aquellos que había recibido placebo.

La conclusión a la que se llegó a través de este experimento fue que la IL-31 canina produce comportamiento indicativo de prurito en perros, ya que se detectó en el suero de la mayoría de los animales con dermatitis atópica, ante la necesidad de una nueva terapia para perros atópicos que se dirigiese específicamente a IL-31, surgieron varios estudios buscando un mAb que fuera capaz de bloquear a esta citoquina, con eficacia y seguridad, un ejemplo claro es el Cytopoint® (Lokivetmab)

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

- Lo: Prefijo variable
- Ki: Dirigido a una interleuquina
- Vet: Para medicina veterinaria
- Mab: Utiliza anticuerpos monoclonales (Monoclonal AntiBodies) (Ramos,2018).

### **Mecanismo de acción de Cytopoint® (Lokivetmab).**

Lokivetmab es el primer medicamento registrado en España y en la Unión Europea cuya sustancia activa es un anticuerpo monoclonal caninizado (mAb) que se une de manera específica y exclusiva con la IL-31 canina, una citoquina crítica implicada en el prurito de DAC, a diferencia del Apoquel®, actúa de forma extracelular dirigiéndose y neutralizando la IL-31 antes de que se pueda unir a su receptor.

Su mecanismo de acción es muy específico y no tiene efectos directos sobre otras citoquinas, por lo que prácticamente no existe riesgo de inmunosupresión, por otro lado, no hay establecida una duración máxima de tratamiento, se puede emplear en pacientes crónicos de forma continua.

Cytopoint® es la presentación comercial de lokivetmab, Se administra 1 mg/kg, vía subcutánea, y mantiene su efecto de acción durante 4 a 8 semanas, este fármaco tiene una gran biodisponibilidad (89%), llegando a formar parte de las inmunoglobulinas del organismo (< 1%), el efecto se observa a partir de las 8 horas post administración y se va eliminando paulatinamente del organismo mediante el catabolismo proteico ordinario, aunque se ha demostrado que tras inducir el prurito por la IL-31, Cytopoint® puede mostrar reducción de la actividad pruriginosa a las 3-4 horas después de la aplicación de este nuevo fármaco; tiene efectos antipruritogénicos de eficacia significativa (considerando una reducción de más del 50%) tanto a los 4 como a las 8 semanas, al igual que la mejora de las lesiones. (Jimenez,2022).

### **Ventajas, desventajas y efectos secundarios de Cytopoint® (Lokivetmab).**

Al igual que Apoquel®, Cytopoint® se puede recomendar a perros con pioderma superficial o sobrecrecimiento bacteriano, ya que no hay datos que indiquen que este fármaco tiene un papel pro-infeccioso.

Las principales ventajas de lokivetmab son su rápida acción, la poca frecuencia de administración entre dosis, se puede utilizar en perros de cualquier edad, la seguridad y la compatibilidad con otros medicamentos; todo esto 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 inflamatoria.

Es un tratamiento más rápido y eficaz que los fármacos como lo son la prednisona y ciclosporina, no es frecuente encontrar efectos adversos tras la administración de lokivetmab, pero entre ellos se incluyen vómitos, diarrea, letargo, incontinencia urinaria y dolor en el punto de inyección.

El principal inconveniente es 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.

Por otro lado, es importante tener un diagnóstico seguro y no tratar en cualquier caso de prurito, ya que solo está autorizado para DAC. (Jimenez,2022).

### **Estudios reportados por la literatura sobre DAC y tratamientos con Apoquel® y Cytoint®.**

Según reporta (Pinto et al., 2022) Las enfermedades alérgicas humanas y caninas se han vuelto cada vez más frecuente en las últimas décadas. Los cambios tanto en el medio ambiente como en la población, estilo de vida, asociado con una mayor exposición a alérgenos, son factores implicados en su mayor incidencia. La dermatitis atópica canina (DAC) es una de las más comunes enfermedades alérgicas de la piel de los perros, y se estima que afecta aproximadamente el 10-15% de la población canina a nivel mundial. La DAC se define actualmente como una “enfermedad cutánea alérgica inflamatoria y pruriginosa genéticamente predispuesta”, en línea con lo demostrado respecto a el estrés psicológico inducido y la reducción del bienestar en enfermedades de la piel humana, DAC también tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias convivientes; para los perros, la pérdida

de calidad de vida está relacionada principalmente con la severidad del prurito, la principal manifestación clínica de la enfermedad, que a menudo afecta la salud del perro, actividades fisiológicas, como dormir, caminar o jugar, este comportamiento repetido daña la piel, perpetuando y aumentando el proceso inflamatorio, que a su vez induce más prurito, estableciendo así un vicioso ciclo, el prurito es inducido por varios mediadores endógenos, a saber, las interleucinas.

Por otra parte, se reporta que oclacitinib fue aprobado en los Estados Unidos hace 10 años para el tratamiento de la dermatitis atópica (DAC) y enfermedad alérgica de la piel en perros. Muchos estudios e informes de casos se han publicado en los últimos 10 años sobre la eficacia y la seguridad de este medicamento, tanto en las dosis etiquetadas para tratar perros alérgicos como fuera de etiqueta para tratar otras enfermedades y dado a otras especies; oclacitinib fue aprobado en los Estados Unidos en 2013 para el control del prurito asociado a alergia dermatitis y control de la dermatitis atópica (DAC) en perros de al menos 12 meses de edad. Oclacitinib representó el primer inhibidor de Janus quinasa (JAK) aprobado para uso en perros y sigue siendo el único aprobado en medicina veterinaria. (Marsella et al., 2023).

Siendo así y según estudios realizados como efectos inmunitarios de oclacitinib en perros, según la literatura, varios estudios in vitro evaluaron los efectos de oclacitinib en varias poblaciones de células inmunitarias.

Al comprender la relevancia clínica de estos estudios es importante tener en cuenta que las concentraciones máximas en sangre de oclacitinib después de la administración en la etiqueta las dosis rondan 1  $\mu\text{M}$ , lo que equivale a 337 ng/ml oclacitinib); diferentes tipos de estudios revelaron que oclacitinib inhibió la proliferación de células sanguíneas dependiente de IL-2 en forma dependiente de la dosis ( $\text{IC}_{50} = 63$  a  $189$  nM) un segundo estudio; demostró que

oclacitinib no inhibió la proliferación de células T estimulada por concanavalina A de linfocitos caninos, un tercer estudio mostró que oclacitinib (0.1 a 1  $\mu\text{M}$ ) causó una disminución dramática en células T CD4+ y CD8+ tanto en células T reguladoras como subconjuntos de efectores T y los mismos investigadores encontraron un fuerte efecto citorreductor y proapoptótico con oclacitinib (0,1 a 1  $\mu\text{M}$ ) e informó una pérdida de CD4+ y CD8+ células T después de la exposición a oclacitinib, a raíz de estos diferentes estudios determinamos que oclacitinib no afecta la proliferación de células T CD4+ o el número de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )- e IL-17 que producen CD4+ y células T CD8+, lo que sugiere que oclacitinib tiene efectos inmunomoduladores selectivos centrados en las células Th2 y no en la inmunidad mediada por Th1 y oclacitinib in vitro suprime la producción de citoquinas de IL-2, IL-15, citoquinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$  e IL-18), y la citocina reguladora IL-10., sin embargo, estos efectos solo se observan cuando se utilizan altas concentraciones de oclacitinib (10  $\mu\text{M}$ ), que son más de 10 veces la concentración alcanzada usando la dosis etiquetada, concentraciones consistentes con la dosis etiquetada (1  $\mu\text{M}$ ) no tiene efecto sobre la producción de citoquinas (IL-2, IL-10, IL-15, IL-18, IFN- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ). (Marsella et al., 2023).

Por otra parte se ha realizado e informado un programa global integral para demostrar tanto la seguridad como la eficacia de lokivetmab en perros con dermatitis atópica (DAC), lo que condujo a su registro para el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la DA canina, el modo de acción de lokivetmab combinado con estudios posteriores a la comercialización sobre su uso en enfermedades cutáneas pruriginosas distintas de la DAC, han sugerido que podría ser una valiosa alternativa de tratamiento para perros que padecen otras dermatosis alérgicas. (Brussel et al., 2021).

Según M. Gober et al., (2022)., menciona que de todos los perros, 30% presenta algún tipo de dermatitis alérgica y el prurito es uno de los signos más importantes de dermatitis alérgica y suele ser el más difícil de controlar; La interleucina-31 (IL-31) se ha encontrado que es uno de los principales iniciadores del prurito en perros con alergia y se ha demostrado que Cytopoint®, es un anticuerpo monoclonal caninizado anti-IL-31, este es eficaz para el tratamiento de perros contra la dermatitis alérgica y la dermatitis atópica, Adicionalmente un estudio retrospectivo reciente informó que Cytopoint® logró éxito del tratamiento en el 87,8% de los casos con dermatitis alérgica.

recientemente el papel de la IL-31 en las funciones inmunitarias y en los queratinocitos han comenzado a surgir tratamientos sistémicos para controlar el prurito en pacientes alérgicos y atópicos, los perros han incluido habitualmente glucocorticoides y/o ciclosporina para la terapia a largo plazo, la ciclosporina puede tener un lento inicio de la actividad y un mayor costo para el dueño de la mascota por otra parte los glucocorticoides, si bien son efectivos en el control a corto plazo de prurito alérgico e inflamación, puede tener reacciones adversas secundarias, reacciones con morbilidad significativa, haciéndolas menos que opción ideal para el tratamiento a largo plazo; tratamientos dirigidos para IL-31 incluyen oclacitinib que inhibe selectivamente JAK 1 citoquinas dependientes (incluyendo IL-31, 2, 4, 6, 8, 13) y Cytopoint®, un mAb anti-IL-31 monoclonal caninizado; la eficacia probada, perfil de seguridad, mayor cumplimiento y no contraindicaciones hacen de Cytopoint® una opción atractiva para el tratamiento de la dermatitis alérgica, atópica y del prurito que a menudo está presente. En 2018 en los Estados Unidos, Cytopoint® fue concedido una indicación de etiqueta extendida para su uso en perros con dermatitis alérgica, además de la reivindicación original para su uso en perros con dermatitis

atópica. El protocolo de dosificación para ambas condiciones de la enfermedad es un mínimo de 2 mg/kg administrado por vía subcutánea cada 4-8 semanas. (Gober et al., 2022).

En cuanto Lokivetmab este está indicado para su uso en perros con prurito y es eficaz en el 73% al 88% de los perros, rara vez, algunos perros pueden producir anticuerpos contra el producto dando como resultado inmunogenicidad inducida por el tratamiento. La combinación de Lokivetmab (Cytoint®) con Oclacitinib (Apoquel®) y otros medicamentos según autores da buen resultado; un estudio comparó la eficacia de oclacitinib, prednisona, ciclosporina y lokivetmab en una colonia de Beagle atópicos desafiados con alérgeno para un mes mientras se controlan las condiciones ambientales y dieta, en este estudio, en las primeras 2 semanas, la gravedad de la dermatitis en los perros tratados con prednisona y oclacitinib fue significativamente menor que la de los perros tratados con oclacitinib, al final de 1 mes de exposición al alérgeno, los perros tratados con oclacitinib y lokivetmab tuvieron menos eritema que los otros grupos, curiosamente, además, los perros tratados con oclacitinib y lokivetmab tuvieron hidratación cutánea más alta que los controles, lo que sugiere que posiblemente estos tratamientos pueden tener un efecto positivo en los parámetros de barrera de la piel. (Marsella et al., 2023).

En este momento, la principal diferencia aparente entre las especies es la actual falta de informes de mutaciones patogénicas en la filagrina u otros genes de queratinocitos en la EA canina, por lo tanto, lo que sugiere que la disfunción de barrera observada en perros probablemente sigue a la inflamación dérmica.

Al igual que en los humanos, el pilar histórico de la farmacoterapia de la EA en perros han sido los glucocorticoides tópicos y orales, aunque el pelaje denso de los perros limita el uso del primero. En el caso de beneficio insuficiente de los glucocorticoides o reacciones adversas

inaceptables históricamente se han recetado inmunosupresores como la ciclosporina. La última década vio el surgimiento de moléculas pequeñas y tratamientos biológicos dirigidos específicamente al efecto nocivo de las citocinas proalérgicas y pruritogénicas, entre estos son el JAKinib oclacitinib y el mAb inhibidor de IL-31 lokivetmab, que fueron aprobados hace varios años para tratar AD canina; los detalles sobre su eficacia y seguridad podrían ser informativo para el tratamiento del homólogo humano.

Por otra parte, IL-31 es una citoquina TH2 que induce una picazón profunda en varias especies, incluidos humanos y perros; es la citocina más altamente expresada después de una provocación epicutánea con alérgenos en polvo doméstico perros sensibilizados a los ácaros. El mAb caninizado lokivetmab previene la unión de la IL-31 de perro a su receptor; su protocolo de administración aprobado es de 2 mg/kg cada 6 a 8 semanas en Estados Unidos y 1 mg/kg cada 4 semanas en la Unión Europea.

En general, las inyecciones de lokivetmab en ocasiones van seguidas de efectos secundarios leves y transitorios que son similares en prevalencia a los observados en perros que recibieron placebo. Se puede utilizar simultáneamente con otros tratamientos, tiene bajo riesgo de antidrogas desarrollos de anticuerpos, y no tiene mayores contraindicaciones.

A diferencia de oclacitinib, lokivetmab no tiene un requisito de edad mínima, probablemente porque no interfiere con la función de las células T, sino que se dirige una sola citoquina con poca importancia en fisiología. (Labib, et al., 2022).

Una de las necesidades del tutor de un paciente que es remitido a clínica por algún tipo de patología, es el costo de su tratamiento, algunos tutores en muchas ocasiones prefieren no brindar un tratamiento debido a que algunos medicamentos suelen ser muy costosos, algunos autores

citan diferentes protocolos en combinaciones con medicamentos para así ayudar a familiarizar a médicos veterinarios que desconocen de esto.

Desde el punto de vista de otros autores al realizar un estudio referente a la evaluación de la posibilidad de adoptar un protocolo alternativo con oclacitinib en días alternos y, en segundo lugar, evaluar si existe una ventaja en la adición de glucocorticoides orales al inicio de este protocolo.

El estudio fue prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 16 perros diagnosticados con dermatitis atópica, asignados a los grupos P (n=7; Placebo) y G (n=9; Glucocorticoides). Se evaluó la gravedad de la lesión (CADESI-04) y el grado de prurito (PVAS) en los animales el día -30, el día 0 y el punto final (recurrencia o día 30). El estudio comprendió dos fases distintas y sucesivas.

En la primera fase, se administró por vía oral oclacitinib (0,4-0,6 mg/kg, 14 días, dos veces al día [BID], luego 16 días, una vez al día [SID]) a ambos grupos. Sin embargo, en los primeros 7 días, el grupo G recibió prednisolona oral (1 mg/kg SID) y el grupo P un placebo en el mismo régimen. En la segunda fase, todos los animales recibieron el mismo tratamiento, manteniendo oclacitinib, pero solo en días alternos, hasta que recayó su cuadro clínico, como resultados del estudio se determinó que fue posible adoptar el protocolo en días alternos durante al menos 30 días en el 71,43% de los animales. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas entre las medias de CADESI-04 y el grado de prurito de los dos grupos en el Día 0 y al final. Además, no se encontraron diferencias entre los períodos medios de tiempo en tratamiento en días alternos, lo que nos quiere decir que, si existe un potencial en este protocolo de días alternos que permite reducir a la mitad los costos mensuales, permitiendo un mayor acceso a esta herramienta terapéutica innovadora, segura y muy efectiva, pero también

costosa. No parece haber ningún beneficio, en términos de reducción de la dosis de oclacitinib, al introducir prednisona al inicio del tratamiento. (Bizarro et al.,2022).

Otros estudios reportan que los mecanismos subyacentes al prurito han sido evaluados utilizando animales de experimentación, modelos con la administración de varios pruritogenos e investigación experimental utilizando perros. Los modelos de picazón han avanzado en el desarrollo de nuevos medicamentos que inhiben diferentes vías inducidas por el picor. El modelo canino de prurito inducido por IL-31 se desarrolló utilizando inyecciones intravenosas de IL-31 canina recombinante en perros sanos. Después, este modelo de prurito canino con IL-31 intravenosa se usó para determinar el inicio y la duración de la acción de los tratamientos actuales comúnmente utilizados para la DA canina, como oclacitinib (Apoquel, Zoetis; EE. UU.), lokivetmab (Cytoint, Zoetis) y glucocorticoides. Curiosamente, se encontró un valor detectable de IL-31 canina en el suero en solo el 57% (127 de 223) de los perros con DAC. Además, la sensación de picor “natural”, la vía en la DAC es causada por la activación de receptores aferentes primarios pruriceptivos en la piel ("periferia"), con la señal ascendente pasando a través del ganglio de la raíz dorsal (GRD), neuronas y circuitos de la médula espinal. El DRG hace sinapsis en la asta dorsal de la médula espinal para inducir aún más la activación de las vías ascendentes de señalización del picor al sistema nervioso central sistema. Por lo tanto, la investigación experimental sobre el prurito asociado con enfermedades de la piel se realiza comúnmente mediante una aplicación epicutánea (p. ej., extractos de ácaros del polvo) o inyecciones intradérmicas de pruritogens a través de las especies, que contrasta con el previamente, modelo de prurito inducido por IL-31 canino intravenoso publicado. (Pearson,2023).

(Bizarro,2022) reporta que la dermatitis atópica (DA) es una enfermedad muy común en los perros, con una prevalencia del 15%, valor que puede ser mayor en ciertas razas, como el Bulldog Francés y el Labrador Retriever, razas que gozan de gran popularidad en la actualidad es una enfermedad crónica que a menudo requiere tratamiento de por vida.

En los últimos años, con los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la dermatitis atópica canina (DCA), especialmente con la identificación del papel de la interleucina (IL)-31, han aparecido en el mercado dos fármacos, uno de ellos, el oclacitinib, Sin embargo, es un fármaco caro, con costes mensuales asociados. Este costo se vuelve muy pesado para las familias e incluso imposibilita en algunos casos utilizar este fármaco como opción para el animal.

En un estudio realizado en el Servicio de Dermatología del Hospital Escolar Veterinario de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Lisboa, se constató que, aunque el 92,5% de los propietarios de perros con EA estaban satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento con este medicamento, para el 75% de ellos, los costos asociados con la terapia representaron un foco de preocupación, con el 42,5% reportando tener que limitar otros gastos para pagar el tratamiento de su perro. Por lo tanto, un protocolo que permitiera su uso en días alternos tendría el potencial de reducir a la mitad su costo de mantenimiento. Sin embargo, al ser una herramienta terapéutica muy dirigida a la IL-31, y por tanto menos completa, puede no ser suficiente para conseguir el control clínico en algunos casos. De hecho, su efecto antiinflamatorio se considera limitado. La introducción de un fármaco con mayor poder antiinflamatorio, de forma complementaria, al inicio del tratamiento, puede aumentar el éxito del protocolo terapéutico.

Por otra parte, un dato reciente publicado en junio 13 del 2023 por Zoetis que la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó Apoquel® Chewable (comprimido masticable de oclacitinib) para el control del prurito asociado con la dermatitis alérgica y el control de la dermatitis atópica en perros de al menos 12 meses de edad. Se espera que Apoquel Chewable, el primer y único tratamiento masticable para el control de la picazón alérgica y la inflamación en perros en los Estados Unidos, tenga una eficacia comparable a la del Apoquel® original (tableta de oclacitinib) después de la primera dosis, con una formulación que puede mejorar el cumplimiento de la medicación y por lo tanto, mejorar los resultados para los perros.

El prurito es el signo más común de alergias en los perros, y la dermatitis atópica (alergias ambientales) afecta hasta al 15 % de la población canina. La picazón causada por una enfermedad alérgica de la piel puede ser una afección aguda a corto plazo o puede ser recurrente, estacional o crónica, lo que afecta la calidad de vida tanto del perro como del dueño.

En un estudio, el 65 % de los dueños de mascotas reportaron desafíos al darles a sus perros tratamientos basados en tabletas. Con la aprobación de Apoquel Masticable, los dueños de mascotas tendrán una nueva opción de tratamiento para ayudar a mejorar el cumplimiento de la medicación mientras ayudan a mantener el vínculo humano-animal al hacer que la dosificación diaria sea menos estresante. (Zoetis,2023).

## Métodos y técnicas de trabajo.

El presente trabajo se basó en realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de literatura publicada entre los años 2018 a 2023, con la finalidad de obtener una información que permita comprender la relevancia que tiene Apoquel® (Oclacitinib) y Cytopoint® (Lokivetmab) en la especialidad de dermatología específicamente en el manejo del prurito en caninos.

Una vez se revisó la información se organizó el presente trabajo de la siguiente forma:

1. Una revisión exhaustiva de la literatura sobre Apoquel® (oclacitinib) y Cytopoint® (lokivetmab) en el manejo de pacientes con prurito.
2. Una selección de la bibliografía en la cual como herramienta principal se utilizaron bases de datos como ProQuest, Pubmed y Scielo y buscadores como Google Académico, con el fin de redactar un marco de referencia donde se describen las ventajas, desventajas, seguridad y efectividad, entre otros, de ambos fármacos, usando palabras clave como:

“Dermatología”, “Prurito”, “Cytopoint”, “Lokivetmab”, “Apoquel”, “Oclacitinib”, “Medicamentos”, “Tratamiento”, “Veterinaria”, “Medicina”, “Perro”, “Dermatitis atópica”, “Dermatitis Alérgica”, “Alergias” y “Paciente”.

"Dermatology", "Pruritus", "Cytopoint", "Lokivetmab", "Apoquel", "Oclacitinib", "Medications", "Treatment", "Veterinary", "Medicine", "Dog", "Atopic Dermatitis", "Allergic Dermatitis", "Allergies" and "Patient".

## Recursos y materiales.

Para el presente trabajo se utilizaron como recursos:

Bases de datos como:

- ProQuest
- Scielo
- Pubmed
- Google Académico

Así también como computador portátil y redes inalámbricas con conexión a internet

## Revisión sistemática y analítica.

Autores e investigación	Estudios y hallazgos importantes
Bruet et al., (2022)	El manejo antipruriginoso es un enfoque multifacético que incluye tratamiento sintomático etiológico, tópico y sistémico. Si bien los tratamientos tópicos como champús y emolientes son útiles, esta revisión solo se centra en las principales moléculas sistémicas y tópicas con registro de medicamento veterinario y autorización de comercialización con indicaciones antipruriginosas y/o antialérgicas en Europa: glucocorticoides, antihistamínicos, ciclosporina, oclacitinib y lokivetmab.
Casasls, (2018)	El abordaje terapéutico es complejo ya que se deben tener en cuenta diferentes factores como la alimentación, el hábitat del animal, la estación del año, la edad y la raza del paciente, o la forma clínica. El éxito del control de la dermatitis atópica canina se considera un verdadero arte clínico porque será el resultado de una combinación de terapia tópica y sistémica muy adaptada a cada uno de los individuos y sus circunstancias ambientales.

Bizarro et al., (2022)	Oclacitinib es un inhibidor selectivo de la enzima Janus quinasa que se dirige a la interleucina-31, siendo utilizado en el tratamiento de la dermatitis atópica canina. Aunque los tutores presentan un alto grado de satisfacción con este fármaco, su costo representa un foco de preocupación para el 75%, con un 42,5% de los propietarios informaron tener que limitar otros gastos para pagar el tratamiento de su perro.
Alarcón, (2022)	Muchos de estos alimentos pueden provocar una alergia a los mismos, esto va a desencadenar en una serie de dermopatías en los perros, Las alergias alimentarias provocan dermatitis atópica en los perros como resultado de reacciones inmunológicas que se presentan en el organismo del animal. Actualmente se está trabajando para evaluar otros métodos de detección de alergias alimentarias, uno de ellos es el uso de pruebas de parche y animales con DAIA (dermatitis atópica relacionada con los alimentos)
Arcique et al., (2020)	El desarrollo de la DAC canina está asociado con cambios en poblaciones de linfocitos tanto cutáneas como circulantes. Estos son respuestas de los linfocitos, se caracterizan por la producción de una variedad compleja de citoquinas, incluyendo no sólo T-helper 2 sino también T-helper 1, T-helper 17 y respuestas de células T reguladoras.
Coucerio et al., (2021)	La dermatología veterinaria se atiende habitualmente en clínicas de pequeños animales. La dermatitis atópica canina (CAD) es el segundo trastorno alérgico de la piel diagnosticado con mayor frecuencia y también ocupa el segundo lugar entre las causas de prurito en perros en todo el mundo
Calesso et al., (2023)	Los estudios sobre los niveles séricos de interleucina (IL)-31 en perros con dermatitis atópica (DA) y su correlación con la gravedad de la enfermedad son limitados. Según el conocimiento del autor, no hay estudios que midieran la IL-31 sérica en perros tratados con inyecciones de lokivetmab, un inhibidor selectivo de esta citoquina clave en el prurito. El objetivo del estudio fue evaluar los niveles séricos de IL-31 en perros tratados con lokivetmab y correlacionarlos con la gravedad de la dermatitis atópica canina utilizando la escala analógica visual de prurito (pVAS) y el índice de extensión y gravedad de la dermatitis atópica canina

Eyerich et al., (2018)	Esta revisión destaca los diferentes niveles de la barrera cutánea (el microbioma, las barreras químicas, físicas e inmunitarias), sus características y la red funcional y altamente interconectada de células y mediadores que permiten medidas de defensa equilibradas para proteger el organismo y mantener la integridad de la barrera.
Fleck et al., (2021)	La interleucina (IL)-31 es una citocina implicada en la inflamación alérgica que induce prurito en todas las especies, incluidos los perros. Utilizando IL-31 canina recombinante, hemos desarrollado un modelo de prurito en el perro para evaluar el inicio de la acción y la duración del efecto de los fármacos terapéuticos. El objetivo de este estudio fue evaluar el inicio de acción y la duración del efecto de lokivetmab (Cytoint) en el modelo de prurito inducido por IL-31.
Franco et al., (2021)	Los lípidos juegan un papel fundamental en la piel como componentes de la barrera epidérmica y como moléculas señalizadoras y antimicrobianas. La dermatitis atópica en perros se asocia con cambios en la composición lipídica de la piel, pero no está claro si estos preceden o siguen a la aparición de la dermatitis.
Gober et al., (2022)	El prurito es uno de los signos más importantes de la dermatitis alérgica y suele ser el más difícil de controlar. Se ha descubierto que la interleucina-31 (IL-31) es uno de los principales iniciadores del prurito en perros con dermatitis alérgica. Cytoint®, un anticuerpo monoclonal anti-IL-31 caninizado, ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de perros contra la dermatitis alérgica y la dermatitis atópica.
Jiménez, (2022)	Lokivetmab es el primer medicamento registrado en España y en la Unión Europea cuya sustancia activa es un anticuerpo monoclonal caninizado (mAb) que se une de manera específica y exclusiva con la IL-31 canina, una citoquina crítica implicada en el prurito de DAC y oclacitinib, comercialmente conocido como Apoquel®, fue el primer inhibidor selectivo de la Janus Quinasa (JAK) que se desarrolló en perros. 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).
Labib et al., (2022)	En este artículo de Paradigmas y Perspectivas, revisamos el uso de el inhibidor de Janus kinase (JAK) (JAKinib) oclacitinib (Apoquel [Zoetis, Parsippany-Troy Hills, NJ]), y el mAb anti-IL-31 lokivetmab

	(Cytopoint [Zoetis]), que han estado disponibles para tratar perros atópicos durante años.
Marsella, (2021)	La dermatitis atópica canina (DAC) es un síndrome clínico heredado genéticamente que abarca una diversidad de mecanismos y puede tener una variedad de desencadenantes. El desarrollo de la enfermedad clínica es el resultado de factores genéticos y condiciones ambientales, que dan forma a la respuesta inmunológica resultante. La enfermedad clínica se vuelve evidente una vez que se alcanza un umbral de respuesta inflamatoria.
Marsella et al., (2023)	Oclacitinib fue aprobado en los Estados Unidos hace 10 años para el tratamiento de la dermatitis atópica (DAC) y enfermedad alérgica de la piel en perros. Muchos estudios e informes de casos se han publicado en los últimos 10 años sobre la eficacia y la seguridad de este medicamento, tanto en las dosis etiquetadas para tratar perros alérgicos como fuera de etiqueta para tratar otras enfermedades y dado a otras especies.
Pinto et al., (2022)	Lokivetmab es el primer anticuerpo monoclonal anti-interleucina-31 canina aprobado en el Unión Europea para el manejo de la Dermatitis Atópica Canina (CAD). Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de lokivetmab y seguridad en el tratamiento de casos de CAD de un servicio de referencia universitario, así como la opinión general del dueño del perro con respecto a la terapia.
Ramos, (2018)	Diversas investigaciones y ensayos a lo largo de estos últimos cinco años han conducido a la aparición de Lokivetmab, el primer mAb terapéutico disponible en medicina veterinaria para el tratamiento de la DAC, con respecto a oclacitinib, su principal diferencia es su mecanismo de acción ya que Lokivetmab actúa en una única interleuquina antes de unirse al receptor y, sin embargo, oclacitinib bloquea una enzima intracitoplasmática.
Pearson et al., (2023)	Este estudio tuvo como objetivo investigar las respuestas/comportamientos de prurito inmediatos/retardados observados después de la administración intradérmica de interleucina-31 canina recombinante (IL-31) a perros sanos (intradérmica inducida por IL-31 modelo) y la reversión de los comportamientos pruriginosos inducidos en los mismos perros usando oclacitinib oral (inhibidor de JAK).

Shawky et al., (2022)	En la revisión actual, se han discutido once de los inhibidores de JAK que recibieron aprobación para uso clínico. Dentro de estos fármacos, oclacitinib.
Brussel et al., (2021)	El objetivo del estudio, por lo tanto, fue demostrar la eficacia y seguridad de lokivetmab para el tratamiento del prurito asociado con dermatitis de diversas etiologías en perros.
Gedon et al., (2018)	El propósito de este artículo de revisión es brindar una descripción general de la dermatitis atópica en animales de compañía y de los desarrollos recientes, incluido el conocimiento sobre antecedentes inmunológicos, nuevas opciones de tratamiento y dificultades en el manejo de la enfermedad.
Wimalasena et al., (2021)	El picor es una sensación discreta e irritante estrechamente unida a un impulso de rascarse. El rascado agudo se desarrolló evolutivamente como una defensa adaptativa contra los irritantes, patógenos o parásitos de la piel.
Rynhoud et al., (2021)	Lokivetmab, también está disponible para tratar la dermatitis atópica que recientemente se ha informado que tiene un efecto más pronunciado sobre el prurito en comparación con la ciclosporina
Zoetis, (2023)	Apoquel Masticable (comprimido masticable de oclacitinib) aprobado para el control del prurito asociado con la dermatitis alérgica y el control de la dermatitis atópica en perros de al menos 12 meses de edad.
Szczepanik et al., (2020)	La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad alérgica más frecuente en perros. La DA se puede tratar con inmunoterapia específica de alérgenos, así como con un tratamiento antipruriginoso sintomático, incluido el uso de lokivetmab, un anticuerpo caninizado anti-interleucina 31. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de lokivetmab durante 12 semanas de tratamiento.
Laverde, (2018)	Para el control del prurito se recomienda el oclacitinib, un inhibidor selectivo de las enzimas Janus quinasa (JAK), puede inhibir la función de varias citoquinas dependientes de la actividad enzimática JAK. Para oclacitinib, las citoquinas diana son aquellas citoquinas proinflamatorias o que tienen una función en la respuesta alérgica/prurito.

Karasová et al., (2022)	<p>En este estudio de investigación, incluimos catorce perros divididos en dos grupos de 7 individuos con hipersensibilidad alimentaria confirmada y la misma condición pruriginosa del piel. En el primer grupo se aplicó acupuntura y fitoterapia como tratamiento. Los resultados se compararon con el segundo grupo observado que recibió un Western convencional terapia con medicamentos que incluía corticosteroides, antibióticos e inhibidores de la cinasa de Janus (Oclacitinib y Lokivetmab).</p>
-------------------------	---

## **Conclusiones y recomendaciones.**

En base a la revisión exhaustiva de la literatura sobre el manejo del prurito en caninos con el uso de Oclacitinib y Lokivetmab se llegaron a las siguientes conclusiones:

- En la literatura se puede obtener una información relevante frente al uso de ambos medicamentos, sus efectos en los caninos y la efectividad en el tratamiento a largo y corto plazo para el tratamiento del manejo del prurito y la dermatitis atópica canina.
- Ambos medicamentos son relativamente nuevos y son formulados para el tratamiento de una serie de patologías dermatológicas especialmente y la más común para dermatitis atópica y alérgica canina, pues son de efecto rápido y su seguridad mayor a comparación de otros medicamentos, no obstante, se recomienda estudios a profundidad sobre el uso terapéutico de estos fármacos en otras patologías de origen cutáneo.
- Las contraindicaciones de los medicamentos son claras en la mayoría de los artículos recopilados, así como sus ventajas y desventajas frente al uso terapéutico de pacientes diagnosticados con alguna patología dermatológica.
- Diferentes autores describen en estudios reales no solo la efectividad de Oclacitinib y Lokivetmab si no también la combinación de estos con otros medicamentos y los resultados exitosos de estos, sin embargo, se recomienda que se mencionen puntos como el costo de ambos medicamentos y la afectación económica del tutor del paciente.

**Bibliografía.**

Arcique MA, Bajwa J. Atopic dermatitis in humans and dogs. *Can Vet J.* 2020 Jan;61(1):82-84. PMID: 31892761; PMCID: PMC6909410.

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909410/pdf/cvj\\_01\\_82.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909410/pdf/cvj_01_82.pdf)

Alarcon, C. (2022). “Estudios de la dermatopatía en perros causada por alimentos”.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE BABAHOYO FACULTAD DE CIENCIAS

AGROPECUARIAS CARRERA DE MÉDICINA VETERINARIA Y ZOOTÈCNIA.,

[http://dspace.utb.edu.ec/bitstream/handle/49000/13089/E-UTB-FACIAG-MVZ-](http://dspace.utb.edu.ec/bitstream/handle/49000/13089/E-UTB-FACIAG-MVZ-000111.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

[000111.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dspace.utb.edu.ec/bitstream/handle/49000/13089/E-UTB-FACIAG-MVZ-000111.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Bizarro, A., Martins, A., Pinto, M., Fernandes, B., Pereira, H., Braz, B. S., & Lourenço, A.

(2022). Protocolo alternativo com oclacitinib para dermatite atópica canina: Uma solução capaz de reduzir custos? *Revista Portuguesa De Imunoalergologia*, 30(1), 31–41.

<https://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.076>

Bruet, V., Mosca, M., Briand, A., Bourdeau, P., Pin, D., Cochet-Faivre, N., & Cadiergues, M.

(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>

Brussel, L., Moyaert, H., Escalada, M., Mahabir, S. P., & Stegemann, M. R. (2021). A

masked, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to saline control in client-owned dogs with allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*,

32(5), 477. <https://doi.org/10.1111/vde.12984>

Couceiro, G. A., Da Maia Ribeiro, S. M., Monteiro, M. P., Meneses, A. M. C., De Sousa, S. K. S. A., & Coutinho, L. N. (2021). Prevalence of canine atopic dermatitis at the Veterinary Hospital of the “Universidade Federal Rural da Amazônia” in Belém/Pará, Brazil. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6778>

Calesso JR, Marques VS, de Carvalho OV, Costa-Val AP. Correlation between clinical efficacy on pruritus and serum interleukin-31 levels in dogs with atopic dermatitis treated with lokivetmab. *Pol J Vet Sci*. 2023 Jun;26(2):231-238. doi: 10.24425/pjvs.2023.145027. PMID: 37389418.

Casals Sobreviela, A. (2018). Newly developed therapeutic alternatives for canine atopic dermatitis. Repositorio Institucional de Documentos. <https://zaguan.unizar.es/record/76710/files/TAZ-TFG-2018-3280.pdf>

Eyerich, S., Eyerich, K., Traidl-Hoffmann, C., & Biedermann, T. (2018). Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. *Trends in Immunology*, 39(4), 315–327. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.02.004>

Fleck, T. J., Norris, L., Mahabir, S. P., Walters, R. R., Martinon, O. M., 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*, 32(6), 681. <https://doi.org/10.1111/vde.12943>

Franco J, Rajwa B, Gomes P, HogenEsch H. Local and Systemic Changes in Lipid Profile as Potential Biomarkers for Canine Atopic Dermatitis. *Metabolites*. 2021 Sep 30;11(10):670. doi: 10.3390/metabo11100670. PMID: 34677385; PMCID: PMC8541266.

Gober, M., Hillier, A. C., Vasquez-Hidalgo, M. A., Amodie, D., & Mellencamp, M. A. (2022). Use of Cytopoint in the Allergic Dog. *Frontiers in Veterinary Science*, 9.

<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.909776>

Gedon NKY, Mueller RS. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clin Transl Allergy*. 2018 Oct 5;8:41. doi: 10.1186/s13601-018-0228-5. PMID: 30323921; PMCID: PMC6172809.

Jiménez, Sara., Doble Grado En Veterinaria Y Ciencia Y Producción Animal Trabajo Final de Grado En Veterinaria. July 2022.

[https://repositori.udl.cat/server/api/core/bitstreams/9c4d75da-0897-47bd-](https://repositori.udl.cat/server/api/core/bitstreams/9c4d75da-0897-47bd-924c0e57bd18c19a3/content)

[924c0e57bd18c19a3/content](https://repositori.udl.cat/server/api/core/bitstreams/9c4d75da-0897-47bd-924c0e57bd18c19a3/content)

Labib, A., Yosipovitch, G., & Olivry, T. (2022). What can we learn from treating atopic itch in dogs? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 150(2), 284–286.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.05.007>

Michál'ová, A.; Takáčová, M.; Karasová, M.; Kunay, L.; Grelová, S.; Fialkovičová, M.

Comparative Study of Classical and Alternative Therapy in Dogs with

Allergies. *Animals* 2022, 12, 1832. <https://doi.org/10.3390/ani12141832>

Marsella, R. (2021). Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 32(6), 547. <https://doi.org/10.1111/vde.12965>

Marsella, R., Doerr, K., Gonzales, A., Rosenkrantz, W., Schissler, J., & White, A. (2023).

Oclacitinib 10 years later: lessons learned and directions for the future. *Javm journal of the American Veterinary Medical Association*, 1–12. <https://doi.org/10.2460/javma.22.12.0570>

Pinto, M., Silva, M. M., Fernandes, B., Bizarro, A., Pereira, H., & Lourenço, A. (2022). Efficacy and safety of lokivetmab (Cytopoint®) for the control of pruritus and skin 31 lesions in dogs with atopic dermatitis. *Revista Portuguesa De Imunoalergologia*, 30(1), – 30. <https://doi.org/10.32932/rpia.2022.03.075>

Pearson J, Leon R, Starr H, Kim SJ, Fogle JE, Banovic F. Establishment of an Intradermal Canine IL-31-Induced Pruritus Model to Evaluate Therapeutic Candidates in Atopic Dermatitis. *Vet Sci*. 2023 May 4;10(5):329. doi: 10.3390/vetsci10050329. PMID: 37235412; PMCID: PMC10223001.

Rynhoud, H., Gibson, J. S., Meler, E., & Magalhães, R. J. S. (2021). The association between the use of oclacitinib and antibacterial therapy in dogs with allergic dermatitis: a Retrospective Case-Control study. *Frontiers in Veterinary Science*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.631443>

Ramos, Laura. “Trabajo Fin de Autor/Es Director/Es Facultad de Veterinaria Nueva Terapia Con Anticuerpos Monoclonales Para El Tratamiento de La Dermatitis Atópica Canina.” 2018. <https://zaguan.unizar.es/record/76382/files/TAZ-TFG-2018-4368.pdf>

Szczepanik MP, Popiel J, Cekiera A, Pomorska-Handwerker D, Karaś-Tęcza J, Ściskalska M, Oczkowska K, Taube M, Olender V, Parys P. Evaluation of the clinical efficiency of lokivetmab in client privately owned atopic dogs - multicenter study. *Pol J Vet Sci*. 2020 Jun;23(2):191-195. doi: 10.24425/pjvs.2020.132765. PMID: 32627992.

Shawky, A., Almalki, F. A., Abdalla, A. N., Abdelazeem, A. H., & Gouda, A. M. (2022). A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics*, 14(5), 1001. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051001>

Wimalasena, N. K., Milner, G., Silva, R., Vuong, C., Zhang, Z., Bautista, D. M., & Woolf, C. J. (2021). Dissecting the precise nature of itch-evoked scratching. *Neuron*, 109(19), 3075-3087.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.020>

Zoetis announces FDA approval of apoquel chewable (oclacitinib chewable tablet) for control of pruritus associated with allergic dermatitis and control of atopic dermatitis in dogs. (2023, June 13). <https://www.proquest.com/docview/2825313345/66E5005A9B93405APQ/9>