

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**“DERMATITIS ATÓPICA CANINA”**

**POR**

**FRANCISCA AGUIRRE ALVAREZ**

**MONOGRAFÍA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO**

**FEBRERO DEL 2009**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“DERMATITIS ATÓPICA CANINA”**

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE:

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA:

**FRANCISCA AGUIRRE ALVAREZ**

ASESOR

**M.C.V. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ**

VOCAL

**M.C. MA. HORTENSIA CEPEDA ELIZALDE**

VOCAL

**M.V.Z. JOSÉ GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ**

VOCAL SUPLENTE

**M.S.P. MA. GUADALUPE DE LA FUENTE SALCIDO**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”**

**UNIDAD LAGUNA**

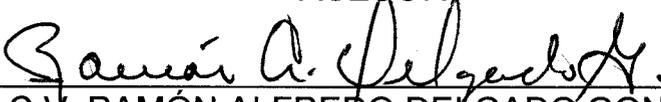
**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**“DERMATITIS ATÓPICA CANINA”**

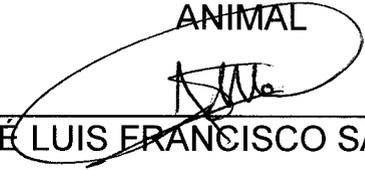
**MONOGRAFÍA**

**APROBADA POR EL COMITÉ**

**ASESOR**

  
M.C.V. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA  
ANIMAL**

  
M.C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

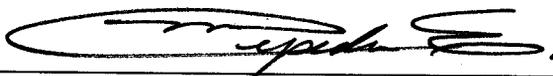
**"DERMATITIS ATÓPICA CANINA"**

**PRESIDENTE**



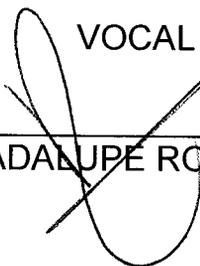
**M.C.V. RAMÓN ALFREDO DELGADO CONZÁLEZ**

**VOCAL**



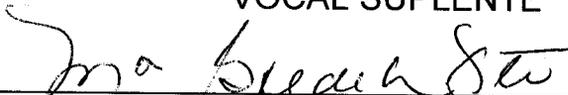
**M.C. MA. HORTENSIA CEPEDA ELIZALDE**

**VOCAL**



**M.V.Z. JOSÉ GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ**

**VOCAL SUPLENTE**



**M.S.P. MA. GUADALUPE DE LA FUENTE SALCIDO**

## **Agradecimientos**

A Dios, padre todopoderoso, que me ha brindado, durante toda mi vida, los medios necesarios para cumplir mis más anhelados sueños, por su amor inmenso que en todo momento me ha expresado, y por que sé cuan orgulloso se siente de mi labor.

A mis padres y hermanos, por ese apoyo incondicional, por que sé, que a pesar de que cometo errores, siempre han estado y estarán presentes a pesar de la distancia, por que me han demostrado que nunca voy a prescindir de su amor y comprensión, por que nunca dejaré de ser la “niña” de la casa.

A la UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA ANTONIO NARRO, por brindarme las condiciones necesarias para mi desarrollo profesional.

A los docentes involucrados en la realización de éste documento, en especial al MCV Ramón Delgado y a la MC Hortensia Cepeda, por su paciencia y dedicación, y sobre todo por el ejemplo que para mi representan por su alta calidad humana y profesional.

GRACIAS.

## Dedicatoria

*A mí amigo, compañero, cómplice, colega y esposo: Arturo Trejos*

*Por que crees en mí, por tu amor, por tu infinita paciencia, por tu  
compañía, por tu consejo, tu dedicación, respeto y comprensión.*

*A mis hijos, por que son la fuente de inspiración que necesito cada  
día para superarme, por que junto con mi esposo me han enseñado  
lo que ninguna institución puede enseñarme, a amarlos sin  
condición ni medida, gracias por estar conmigo.*

## Resumen

La presente monografía tiene como objetivo describir un panorama general de la dermatitis atópica canina y presentar el manuscrito como un manual de consulta para alumnos de la carrera de medicina veterinaria y zootecnia y profesionales especialistas en caninos. El trabajo presenta un estudio histórico, la descripción de la etiología, que incluyen las influencias ambientales, así como los factores genéticos, la epidemiología, la estructura y función de la piel y como esta se relaciona con la presentación de la enfermedad, produciendo las lesiones y signos característicos de la enfermedad. Se detalla ampliamente el diagnóstico, además de los métodos de control y tratamiento y se concluye como se debe actuar sobre una posible afección sobre los perros, utilizando un correcto diagnóstico, educación de los propietarios, cooperación familiar y divulgar el conocimiento con el uso de manuales y folletos.

**PALABRAS CLAVE:** Dermatitis atópica, perros, IgE, alergia, hipersensibilidad,

# ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
Agradecimientos	i
Dedicatorias	ii
Resumen	iii
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
2.1. Historia	2
2.2. Etiología	3
2.2.1. Influencias ambientales	3
2.2.2. Factores genéticos	4
2.3. Epidemiología	4
2.4. Estructura y función de la piel	5
Fig. 1. Estructura de la piel	6
2.4.1. La piel como órgano inmunitario	7
2.4.2. Células de Langerhans	7
2.4.3. Queratinocitos	8
III. Patogenia de la atopia	8
3.1. Papel de los linfocitos T en la respuesta inmunitaria	12
3.2. Citocinas en la DAC	13
3.3. Histamina	14
IV. Signos Clínicos	15
V. Lesiones	15
5.1. Defectos en la función de la barrera de la piel	15
5.2. Infección por estafilococos	17
5.3. Infección por Malassezia	17
5.4. Otitis	17
5.5. CADESI	18
VI. Métodos de diagnóstico	19
6.1. Historia clínica	19
6.1.1. Historia genética	19
6.1.2. Signos clínicos	19
6.2. Diagnóstico diferencial descartado	20

6.3.	Criterios de evaluación	20
6.3.1.	Criterios de Willemse	20
6.3.2.	Criterios de Griffin	21
6.3.3.	Criterios de Prélaud	22
6.4.	Pruebas intradérmicas	22
6.5.	Generalidades y diagnóstico del prurito	24
VII.	Control y tratamiento	25
7.1.	Evitar la exposición de alérgenos	26
7.2.	Tratamiento sintomático	27
7.3.	Hiposensibilización	29
7.4.	Glucocorticoides	30
7.5.	Antihistamínicos	30
7.6.	Ácidos Grasos	32
7.7.	Cambios en la dieta	34
7.8.	Zafirlukast	35
7.9.	Inhibidores de la Calcineurina	35
7.10.	Ciclosporina A	36
7.11.	Tacrolimus	37
VIII.	Conclusiones	39
IX.	Literatura citada	40
X.	Anexo I. Glosario	46

## I. Introducción

El término atopia (del griego *a* + *topos*, "sin lugar", "desubicado") fue acuñado por Coca y Cooke en 1923 para calificar a aquellas personas con predisposición familiar para padecer alergia a sustancias muy variadas e inocuas para la población general (Coca y Cooke, 1923). El término *alergia* (de griego *allos ergo*, reacción alterada) es un concepto más amplio que fue introducido por Von Pirquet en 1906 para designar la respuesta anormal que se producía en determinados animales frente a sustancias concretas (alérgenos) tras una exposición previa (Von Pirquet, 1911). La atopia puede ser causada por factores hereditarios o por la excesiva cantidad de Inmunoglobulina E (IgE) en la sangre lo cual hace la reacción de glóbulos blancos excesiva o más de lo necesario. En humanos, el término atopia es usado para describir una triada de asma, fiebre de heno y dermatitis atópica. En mascotas, históricamente se ha descrito una dermatitis prurítica asociada con la inhalación de polen, hongos o alérgenos ambientales (Young, 2002).

La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad de la piel, inflamatoria y pruriginosa, con predisposición genética (Nodtvedt, 2006). Puede afectar a los seres humanos y algunos animales como a los perros. Un grupo de trabajo sobre esta enfermedad la definió recientemente como una enfermedad de la piel con predisposición genética que cursa con inflamación y prurito, con características clínicas asociadas más comúnmente con anticuerpos IgE a alérgenos del medio ambiente (Olivry, 2001).

Después de la hipersensibilidad por picadura de pulga, la atopia es la dermatosis alérgica más común del perro (Scott, 1997), se estima que afecta al 10% de la población canina (Senter, 2002). Durante los últimos 10 años, los conceptos acerca de la patogénesis de la DAC han evolucionado sustancialmente, incluidos los mecanismos implicados en la enfermedad primaria y el papel de los cofactores secundarios. Estos nuevos hallazgos tienen profundas repercusiones en el presente enfoque de la DAC, en el diagnóstico y el tratamiento (DeBoer, 2004).

De acuerdo a estos antecedentes y considerando que la DAC es muy frecuente en perros de todo el mundo, y que no hay revisiones que nos permitan profundizar en el tema y los existentes están fuera del alcance de los clínicos veterinarios que se dedican a la clínica de perros, el objetivo de la presente monografía es describir un panorama general de la enfermedad y presentarla como un manual de consulta para de consulta sobre la atopia canina.

## **II. Antecedentes**

### **2.1. Historia**

El término atopia fue definido en 1923 por Coca y Cooke como una reacción de hipersensibilidad hereditaria que se manifiesta clínicamente en el hombre como asma, rinitis o dermatitis (Coca y Cooke, 1923).

La atopia canina se registró por primera vez hace mas de 50 años en un perro con rinitis alérgica estacional y urticaria pruriginosa, veinte años más tarde, le siguió la descripción de un perro con conjuntivitis alérgica y prurito (Schwartzman y Orkin, 1958). Desde finales de los 60's hasta la década de 1980, numerosos estudios de múltiples casos de enfermedades atópicas en perros aparecieron en la literatura, lo que ayudó a establecer la atopia canina como afección predominante de la piel. Estos estudios fueron los primeros en caracterizar los signos clínicos y lesiones en la piel de la dermatitis atópica canina (DAC). Las pruebas intradérmicas, los ensayos serológicos, desafíos provocados con alérgenos medioambientales y el éxito de la transferencia de anticuerpos reagínicos pasivos homólogos de perros afectados, sugieren una asociación con la sensibilización de la piel, los anticuerpos y la alergia (Lawrence, 2003).

Reportes de estudios de los últimos treinta años han ayudado a confirmar que el anticuerpo reagínico es la IgE canina. Los estudios iniciales de las propiedades fisicoquímicas de la IgE canina, su similitud antigénica con la IgE humana y su presencia en los mastocitos de la piel, fueron seguidos más recientemente por el desarrollo de antisueros IgE monoclonales y policlonales, el aislamiento de la IgE canina pura, a partir de un heterohibridoma, el

aislamiento y la secuenciación de la región constante del gen de la IgE canina, la caracterización de la cadena pesada de la IgE canina y el desarrollo de una prueba con la Fcε-RI de la IgE canina (Lawrence, 2003).

## **2.2. Etiología**

La causa exacta de la DAC se desconoce pero se asocia al desarrollo de anticuerpos IgE para alérgenos del ambiente (Fuhrmann, 2006).

### **2.2.1. Influencias ambientales**

Si un individuo con los antecedentes genéticos de dermatitis atópica es expuesto ambientalmente, se convertirá en clínicamente atópico. Entre los alérgenos ambientales más comunes que producen este daño se incluyen:

- Ácaros del polvo (por ejemplo los ácaros del polvo de la casa, los ácaros de almacenamiento)
- Polen (por ejemplo los árboles, el césped, las malas hierbas)
- Esporas de moho
- Caspa
- Insectos (por ejemplo las polillas y las cucarachas), y otros alérgenos (Hillier, 2002).

Algunos alérgenos están omnipresentes en el medio ambiente, como el polvo de la casa, sin embargo, muchos alérgenos clínicamente importantes varían con respecto a la temporada, el clima y/o región geográfica (Young, 2002).

En un estudio realizado en 1985, se detectaron por medio de la prueba de ELISA (por sus siglas en inglés, *enzyme linked immunosorbent assay*) anticuerpos específicos IgG con alérgenos. Los anticuerpos que se encontraron con más frecuencia fueron: contra el polvo de la casa, la caspa, polen de hierba y en la primavera el polen de los árboles. Estos anticuerpos también se encontraron en 11 de 20 perros con DAC, pero sin síntomas inmediatos a la prueba cutánea de reactividad de alérgenos inhalados (Willemse, 1985).

Se ha demostrado una alta frecuencia con la que el estafilococo dorado (*Staphylococcus aureus*) coloniza la piel de los atópicos. Se postula que sus toxinas actuarían como superantígenos, desencadenando una respuesta inmunológica alterada (Escoda, 2000).

### 2.2.2. Factores genéticos

Entre los múltiples factores que se han interrelacionado como causas posibles de ésta enfermedad, también se encuentran los factores genéticos (Escoda, 2000). Numerosos estudios avalan la base genética de la dermatitis atópica: cuando ambos padres tienen signos de atopia, el riesgo de la descendencia de desarrollar enfermedad atópica es de alrededor del 70%; cuando solo un padre es atópico el riesgo es del 30% (Vásquez, 2002). Entre un 70 y 80% de los pacientes tienen una historia familiar positiva de atopia. Se ha confirmado una base genética, proponiéndose un patrón de herencia autonómica dominante. Aunque los genes implicados en la aparición de los trastornos inmunológicos y fármaco - fisiológicos observados en la DAC son más de 20, los dos grandes grupos que actualmente centran mayor interés son: 1) genes que codifican isoformas de la enzima fosfodiesterasa (enzima catabolizadora del AMPc), en los atópicos se encuentra aumentada su actividad, lo que conlleva un desbalance entre AMPc y GMPc que conduce a un estado de hiperreactividad y la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios y 2) genes que codifican citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF, donde participan células Th2 (Escoda, 2000; Vásquez, 2002).

### 2.3. Epidemiología

Aunque no son fiables los datos epidemiológicos disponibles, En Estados Unidos se estima que del 9 al 15% de los perros se ven afectados por la dermatitis atópica. En un estudio reciente de 31,484 perros examinados en 52 clínicas veterinarias, la atopia, dermatitis alérgica o alergia se diagnosticó en el 8.7% de todos los perros y el 21.6% de los perros que se presentaron trastornos de piel o de oído (Sischo 1989; Lund, 1999; Hillier, 2002). En Japón, la prevalencia de la DAC fue estimada en un 9% de los perros en una remisión clínica de dermatología (Nagata, 1999). En un hospital universitario veterinario

de Gran Bretaña, la DAC fue diagnosticada a 43% de los pacientes caninos en el servicio de dermatología (McEwan, 2002).

En Suecia, la mayor compañía aseguradora para perros, se ha estimado que cubre aproximadamente el 30% de toda la población canina. La base de datos de esta compañía de seguros se ha utilizado para estudiar la morbilidad y la mortalidad tanto general como específica entre los perros suecos. Un estudio sobre la epidemiología de la DAC entre los perros asegurados suecos reveló que la edad, la raza, el hábitat, la región y la temporada de nacimiento fueron factores que influyeron en la tasa de incidencia de la enfermedad. El estudio también mostró un aparente aumento en la incidencia de la DAC a través del tiempo a partir de 1995 a 2002 y una tendencia hacia los individuos afectados de morir a un ritmo superior a los no afectados de la misma raza. La exactitud de la información se consideró razonable cuando fueron validados registros seleccionados al azar contra registros médicos. Sin embargo la exactitud de los diagnósticos de DAC no ha sido evaluada previamente en este material y es desconocida (Nodtvedt, 2006).

#### **2.4. Estructura y función de la piel**

La piel está constituida por tres capas superpuestas, que de la superficie a la profundidad son: 1) epidermis, 2) dermis e 3) hipodermis o tejido subcutáneo. Se observan también los siguientes anexos cutáneos: 1) aparato pilosebáceo, 2) glándulas sudoríparas, 3) glándulas apocrinas y 4) uñas. La epidermis, como epitelio de superficie, es un epitelio plano estratificado queratinizado con cuatro estratos, que con excepción de la capa basal comprenden varias capas de células. El orden de los estratos desde el interior hacia la superficie es: 1) estrato basal, 2) estrato espinoso, 3) estrato granuloso, y 4) estrato córneo o capa córnea. La epidermis está constituida por aproximadamente un 90% de las células epidérmicas llamadas queratinocitos, pero además contiene células de Langerhans, que corresponden al sistema mononuclear fagocítico del sistema inmune, melanocitos del sistema pigmentario, y células de Merkel que son terminaciones nerviosas (Palomino, 2001).

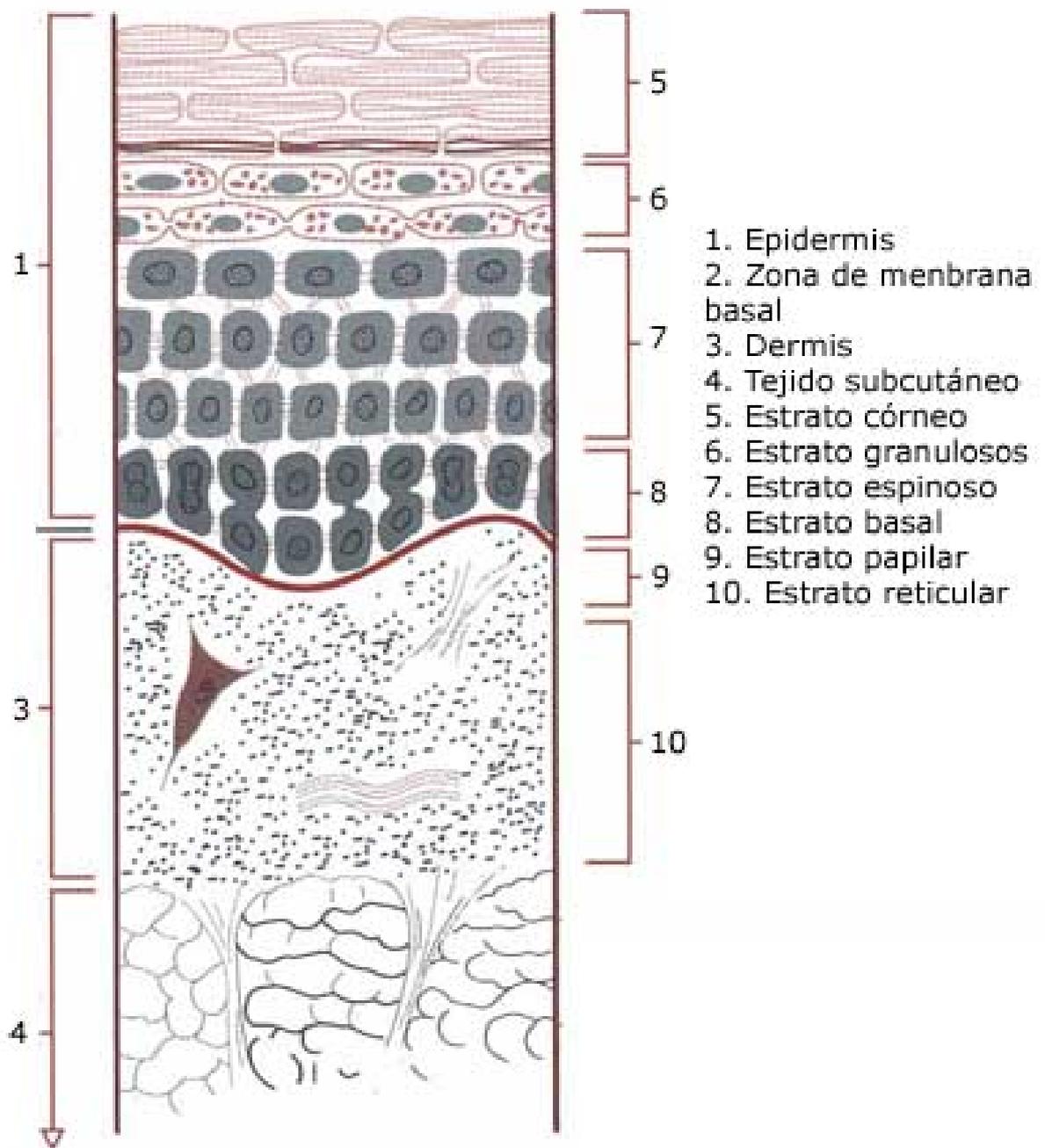


Figura 1. Estructura de la piel (Palomino, 2001).

### 2.4.1. La piel como órgano inmunitario

La piel está constituida por una gran variedad de células que participan en la inducción y el mantenimiento de la respuesta inmunitaria y que por tanto, confieren a este órgano la función, entre otras, de defensa frente a agentes o moléculas extraños al organismo. Así se ha acuñado el término sistema inmunitario asociado a la piel (SIS) que engloba el complejo de células y factores humorales relacionados con la respuesta inmunitaria presentes en la piel. La epidermis está constituida por células, entre las que destacan dos poblaciones particularmente importantes por la función inmunológica que ejercen: las células de Langerhans y los queratinocitos, siendo ésta última, la población más abundante (90-95% de las células epidérmicas en el hombre) (Brazís, 2001).

### 2.4.2. Células de Langerhans

Si bien, la fisiopatología de las enfermedades respiratorias alérgicas mediadas por la IgE es ahora mejor entendida, la importancia fisiopatológica de los fenómenos atópicos en la génesis y el control de la DAC está aún lejos de estar clara. Numerosos datos clínicos y de laboratorio apuntan a una relación fisiopatológica entre las reacciones mediadas por la IgE y la DAC, pero aún no se sabe porque este mecanismo de interacción se lleva a cabo. Las células de Langerhans son células epidérmicas dendríticas procedentes de la médula ósea pertenecientes al linaje de los monocitos. Estas células expresan numerosos marcadores de superficie, tales como de clase I y II, HLA, CD1a, CD4 y los receptores de complemento, IgE y fragmentos Fc. Bajo condiciones normales las células de Langerhans no expresan receptores IgE. Ultraestructuralmente las células de Langerhans son caracterizadas por la presencia de gránulos de Birbeck en su citoplasma. Entre las presuntas funciones de las células de Langerhans en la piel, el mejor documento es la presentación de antígenos a los linfocitos T en la DAC. En la DAC las células de Langerhans expresan un receptor específico para los fragmentos Fc de las *IgE*. Algunos autores han podido demostrar que la unión de moléculas de IgE por células de Langerhans aisladas de la piel de pacientes atópicos es inhibida

por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de baja afinidad (Fc  $\epsilon$ 2) de eosinófilos y macrófagos (Bieber, 1990).

### 2.4.3. Queratinocitos

Clásicamente se habían considerado células pasivas, que ejercían una función protectora; sin embargo, desde la pasada década, se ha demostrado su participación activa en los procesos inflamatorios cutáneos, mediante la producción de una amplia gama de citocinas (interleucinas, interferones, factores de necrosis tumoral, factores de crecimiento y factores quimiotácticos) y la expresión de moléculas de adhesión en su membrana tras ser activados de forma inespecífica (Brazis, 2001).

## III. Patogenia de la atopia

La patogénesis de la DAC no ha sido establecida, pero se cree que involucra reacciones de hipersensibilidad temprana y tardía, mediadas por la IgE hacia alérgenos del medio ambiente. Es conocido que la degranulación de mastocitos juega un papel importante y resulta en la liberación de mediadores inflamatorios preformados y recientemente sintetizados (Senter, 2002).

Tradicionalmente, la DAC, ha sido clasificada como una hipersensibilidad tipo I, y la mayor parte del énfasis del diagnóstico y de las estrategias terapéuticas han sido colocadas en los niveles de degranulación de la célula cebada e inmunoglobulina E (IgE). Con el tiempo, sin embargo, los investigadores se han dado cuenta de que la dermatitis atópica, tanto canina como humana, es una enfermedad multifacética muy compleja y que la IgE puede representar solamente un epifenómeno más que la aberración inmunológica primaria. Más específicamente, se ha vuelto muy claro que esta enfermedad involucra un desequilibrio en las poblaciones de células T y la producción de citocinas y los nuevos tratamientos están ahora dirigidos a la corrección de este desequilibrio linfocítico (Marsella, 2005; Young, 2002).

La investigación en la patogénesis de este trastorno y el desarrollo de nuevas terapias se ha visto obstaculizada por la falta de un modelo animal adecuado. La mayoría de las investigaciones sobre la patogénesis y el tratamiento de la

DAC se han llevado a cabo en modelos de ratón. Sin embargo debe considerarse que la información obtenida en los grupos de razas genéticamente idénticos y/o artificialmente o pasivamente sensibilizados pueden no ser necesariamente adecuados para la enfermedad espontánea, que en los humanos genéticamente predispuestos implica interacciones complejas entre la predisposición genética y el medio ambiente, defectos de la barrera de la piel, infecciones microbianas y otros factores inmunológicos. El riesgo de un exceso de extrapolación a partir del ratón hacia el hombre es aún más grande por la existencia de leves pero importantes diferencias en la distribución celular y la función de varios receptores y mediadores fundamentales para el desarrollo y mantenimiento de la hipersensibilidad cutánea, como la alta y baja afinidad de los receptores para la IgE e IgG (Pucheu-Haston, 2005).

Los mediadores preformados, como la histamina, están involucrados en la fase inicial de reacción, mientras que los mediadores recién formados, como las prostaglandinas y leucotrienos, son importantes en la fase tardía de la reacción (Senter, 2002).

La DAC suele ser considerada sencilla, basada en la reacción de hipersensibilidad de tipo inmediata relacionada con la IgE a alérgenos inhalados del medio ambiente, como se evidencia en el antiguo nombre para esta condición en los perros: "*Dermatitis alérgica por inhalación*". Es la hipótesis de una respuesta inmune para la producción inadecuada de IgE específica para alérgenos y la IgE provoca la reacción de mastocitos en la dermis. Durante exposiciones posteriores al alérgeno, hay degranulación de mastocitos con la consecuente liberación de mediadores como la histamina y por lo tanto se producen los signos clínicos (DeBoer, 2004).

Una vez que el alérgeno hace contacto, es procesado por los macrófagos tisulares de manera que pueda ser presentado, con la ayuda de linfocitos T auxiliares, a los linfocitos B. Las células B producen después anticuerpos IgE específicos del alérgeno y células de memoria. Los anticuerpos IgE se fijan a las células cebadas del tejido y a los basófilos. En el momento de la

reexposición, los alérgenos unen las moléculas de superficie de los IgE. El cruzamiento de los anticuerpos IgE causa la degranulación de las células cebadas y la liberación de los mediadores inflamatorios preformados así como la estimulación de la cascada del ácido araquidónico. La combinación de mediadores inflamatorios preformados y derivados del ácido araquidónico (leucotrienos, prostaglandinas y ácidos grasos hidroxilados) ocasionan el desarrollo de los signos de inflamación (eritema, edema, prurito) (Bichard, 1996).

En conclusión, debido a la complejidad de los múltiples mecanismos patogénicos involucrados en la DAC, es difícil ordenar cronológicamente los procesos celulares y moleculares que suceden, sin embargo podemos resumirlos en forma general:

- Los alérgenos penetran en la piel, mayoritariamente por vía percutánea, y son inmediatamente captados por las células de Langerhans presentes en la epidermis (Wollemberg, 2000), éstas células migran hacia los nódulos linfáticos regionales, donde presentan el antígeno a los linfocitos T.
- Tras este primer contacto con el alérgeno, los linfocitos B del individuo atópico inician la síntesis de IgE dirigidas específicamente contra el alérgeno. Posteriormente las IgE alérgeno-específicas se unirán a la superficie de los mastocitos presentes en la dermis (fase de sensibilización).
- En siguientes contactos con el alérgeno, éste reaccionará con las IgE alérgeno-específicas unidas a los mastocitos dérmicos provocando el entrecruzamiento de los receptores FcεRI presentes en las membranas de éstas células y su consiguiente activación. Los mastocitos activados liberan de forma inmediata (minutos) numerosos mediadores preformados (histamina, heparina, proteasas) almacenados en su citoplasma celular, los cuales inducen un rápido aumento de la permeabilidad vascular.

- Tras esta fase aguda el mastocito inicia la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios, tales como las prostaglandinas y los leucotrienos, que además de aumentar la permeabilidad vascular ejercen su función como vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetarias. De forma simultánea los mastocitos sintetizan citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-13...) que se liberan al espacio extracelular entre 2 y 3 horas después de la degranulación. Entre ellas el TNF- $\alpha$  induce la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectina E y selectina P) por parte de las células de los endotelios vasculares que permitirán la migración de las células inflamatorias, principalmente linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos desde el torrente sanguíneo hacia la dermis. La IL-4, otra de las citocinas liberadas por el mastocito tiene un papel crucial en la activación de la síntesis de las IgE por parte de los linfocitos B. Esta citocina puede actuar o bien directamente sobre los linfocitos B o bien sobre los linfocitos Th2 reclutados, que secretarán a su vez citocinas (IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$ ) necesarias para inducir la producción de IgE alérgeno-específicas por parte de los linfocitos B (Brazís, 2001).

El resultado de esta cascada de reacciones es la instauración de una respuesta inmunológica de tipo Th2, que se caracteriza por una elevada producción de IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, e IL-10 y una producción moderada de TNF- $\gamma$  e IL-2 por parte de los linfocitos Th1. Este desequilibrio en las citocinas liberadas culminará en un incremento en la síntesis de IgE alérgeno-específicas por parte de los linfocitos B, contribuyendo así a la perpetuación de la reacción inflamatoria.

- En esta fase crónica de la respuesta alérgica las células de Langerhans expresan receptores específicos para las IgE, de forma que incrementan su eficiencia en la captación de los alérgenos que penetran por vía cutánea.
- Finalmente la elevada concentración de mediadores pro-inflamatorios (como la histamina) presentes en el espacio extracelular cutáneo,

provoca la aparición de prurito intenso en el paciente. Este prurito constituirá un estímulo para la producción de nuevas citocinas y factores de crecimiento por parte de los queratinocitos epidérmicos (Brazís, 2001)

Tras la exposición a la mayoría de los antígenos extraños, la respuesta inmune humoral usual o *normal* es la reproducción de anticuerpos IgG en lugar de IgE. Una mayor determinación de la clase de anticuerpos predominantes es uno de los dos subgrupos de linfocitos T cooperadores (designados Th1 y Th2, éste último es el dominante). Estos subgrupos se caracterizan por diferentes perfiles de liberación de citocinas tras su activación. La activación de Th1, la respuesta normal, da como resultado la liberación de citocinas como INF- $\gamma$  e IL-2, que actúan para promover la producción de IgG. Si las células Th2 son activadas en lugar de, éstas liberan IL-4, 5, 13 y otras citocinas proalérgicas, dando como resultado el reclutamiento de eosinófilos en el sitio de inflamación, e induce la activación de clases de Inmunoglobulinas en los linfocitos a consecuencia de la producción de IgE en lugar de IgG. Los factores que determinan si la respuesta de Th1 o Th2 será predominante son complejos, pero incluyen influencias tanto ambientales como genéticas (DeBoer, 2004).

### **3.1. Papel de los linfocitos T en la respuesta inmunitaria**

La respuesta inmune depende de la generación de diversas subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (Th por sus siglas en inglés, *h* = *helper*) y la consecuente producción y secreción de citocinas. Los linfocitos Th en estado no diferenciado, conocidos como linfocitos Th0, requieren que células profesionales presentadoras de antígeno (células dendríticas) le presenten antígeno y señales coestimuladoras (CD40, CD80, CD86) para poder diferenciarse en linfocitos Th1, que son células que secretan interferón gamma y son responsables de colaborar en la respuesta inmune celular, o bien en linfocitos Th2, que secretan interleucina 3 (IL-3), IL-5, IL-10 e IL-13 y son responsables de colaborar en la respuesta inmune humoral. La diferenciación del linfocito Th0 hacia Th1 o Th2 también depende del tipo de célula dendrítica, el tejido en el que se originó la célula dendrítica y la proporción relativa de

células dendríticas/linfocitos Th0 en los nódulos linfáticos, que es el sitio en el que se lleva a cabo la activación de los linfocitos; otro factor primordial durante las fases tempranas de la infección, es la presencia de IL-12 (favorece la diferenciación a Th1) o IL-4 (favorece la diferenciación a Th2), lo cual a su vez depende de si la infección es intracelular (IL-12) o extracelular (IL-4). El balance entre la cantidad de linfocitos Th1 y Th2 también regula la evolución de enfermedades autoinmunes (predominantemente poseen respuestas Th1), o alérgicas (predominantemente poseen respuestas Th2). Se sabe desde hace tiempo que los adyuvantes, moléculas derivadas o componentes de microbios, incrementan la secreción de citocinas, aumentan la expresión de moléculas coestimuladoras y refuerzan la intensidad con la que las células dendríticas efectúan la presentación antigénica (Montaño, 2008).

### **3.2. Citocinas en la DAC**

En la DAC las lesiones son resultado de la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias del tejido local. Las citocinas, como el TNF alfa e IL-1, se unen a receptores del endotelio vascular y activan la señalización celular, e incluyen la vía del factor nuclear NF KB y la inducción de la expresión de las moléculas de adhesión del epitelio endotelial. Estos sucesos inician el proceso de migración, activación y adhesión al endotelio, seguido por la extravasación de las células inflamatorias. Una vez que las células inflamatorias han infiltrado el tejido, reaccionan a gradientes quimiotácticos establecidos por citocinas y quimiocinas quimioatrayentes, que emanan del sitio de la lesión (López, 2006). La dermatitis atópica está estrechamente relacionada con las citocinas producidas por linfocitos Th2, notablemente IL-4 e IL-13. La concentración de estas citocinas está más elevada en pacientes con dermatitis atópica, que en individuos control. Las citocinas Th2 y la IL-5 participan en la evolución y supervivencia de los eosinófilos. Además, predominan en la forma crónica de la enfermedad debido a la producción incrementada de GM-CSF. En los pacientes con dermatitis atópica esas citocinas inhiben la apoptosis de los monocitos y contribuye a la cronicidad. En la dermatitis atópica crónica participan también las citocinas Th1, como la IL-12 y la IL-18, al igual que las citocinas relacionadas con la remodelación tisular, como IL-11 y TGF beta-1,

las cuales se expresan, preferentemente, en las formas crónicas de la enfermedad (López, 2006).

### **3.3. Histamina**

La histamina es el principal mediador preformado, conocida así por su rápida liberación tras la estimulación de la célula cebada. Junto con otros mediadores preformados (proteoglicanos, proteasas) son los responsables de los síntomas iniciales de las reacciones alérgicas. La histamina es una amina que se encuentra distribuida por todo el organismo y que es almacenada fundamentalmente por las células cebadas o mastocitos y los basófilos (Brazís, 2001).

En el interior de los gránulos citoplasmáticos la histamina mantiene uniones iónicas con los grupos carboxilo de los proteoglicano. El contenido en histamina de un mastocito cutáneo canino es aproximadamente de 5 pg por célula. Tras la degranulación del mastocito, parte de la histamina se libera al espacio extracelular y se disocia rápidamente de la matriz granular mediante un intercambio con los iones de Na extracelular. Una vez libre, ejerce su función a través de su unión a receptores específicos ( $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$ ) presentes en la superficie de las células de los diferentes tejidos (Brazís, 2001).

En el hombre, la inyección intradérmica de la histamina induce, a nivel local, la “triple respuesta” descrita por Lewis en 1927: en primer lugar provoca la aparición de eritema local debido a la rápida vasodilatación producida por su acción directa sobre las células vasculares. En segundo lugar estimula el reflejo axonal mediante su unión a los receptores presentes en las terminaciones nerviosas, induciendo así la formación del eritema periférico. Finalmente, mediante su acción sobre las células endoteliales de los capilares, provoca un incremento en la permeabilidad vascular que origina la extravasación del plasma y la formación del edema. Además, en los procesos inflamatorios cutáneos, la histamina contribuye al reclutamiento de células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos y linfocitos) mediante la inducción de la expresión de moléculas de adhesión (P-selectina) en las células endoteliales. Una vez

liberada, la histamina se metaboliza en pocos minutos por metilación u oxidación, por lo que su efecto es generalmente local (Brazís, 2001).

## **IV. Signos Clínicos**

El principal signo clínico de las alergias, y por lo tanto de la atopia, es el prurito. Como signos secundarios se aprecian lesiones en la piel de las orejas, patas, abdomen ventral, regiones inguinal y axilar, fricción en la cara o lamido y masticado los pies, como resultado de traumatismo que pueden ser leves o graves. Sin embargo los signos de atopia canina por lo general son estacionales en el comienzo y a menudo se convierten en no temporales con el tiempo y en ocasiones no son temporales desde el inicio (Young, 2002). Son comunes infecciones secundarias con bacterias o levaduras. La otitis externa se observa muy a menudo (Fuhrmann, 2006). Otros lugares del cuerpo que se han asociado con la DAC son el perineo y las superficies de las articulaciones de las extremidades. Más prurito generalizado puede ser notificado si existen infecciones secundarias concurrentes (Hillier, 2002).

El trastorno a menudo se caracteriza por predisposición genética con un inicio a edad temprana, con dermatitis y prurito, sobre todo en las superficies de flexión, y con elevación de la inmunoglobulina E (IgE), como anticuerpo que responde a los alérgenos del medio ambiente y una predisposición a infecciones secundarias con bacterias y levaduras (Pucheu-Haston, 2005).

## **V. Lesiones**

### **5.1. Defectos en la función de la barrera de la piel**

La función de barrera de la piel del mamífero se mantiene gracias a los lípidos intercelulares, especialmente aquellos entremezclados entre las capas del estrato córneo. En el estrato córneo de los mamíferos, los lípidos epidérmicos constan de ceramidas, colesterol, sulfato de colesterol, ésteres de ácido graso, ácidos grasos libres, y esfingosina. La interrupción de la función de esta barrera por componentes como detergentes o solventes, o estados de enfermedad (ictiosis, dermatitis atópica) pueden alterar la relativa

concentración de estos lípidos y resultar en un incremento en la pérdida de agua transepidérmica. Los pacientes con DAC comúnmente exhiben piel seca, un fenómeno conocido como xerosis atópica. En esta condición, la barrera lipídica de la piel se ve comprometida por la extrusión retrasada e incompleta de los cuerpos lamelares que resulta en una carga en la composición del lípido del estrato córneo. Una marcada disminución en las ceramidas del estrato córneo ha sido vista en la piel de los pacientes con DAC y una nueva enzima con actividad esfingomielina deacilasa ha sido descubierta recientemente en la piel de pacientes humanos con DA. Esta enzima compite con la esfingomielinasa y la beta-glucocerebrosidasa para obtener sustratos de esfingomielina o glucosilceramida y de esta manera contribuye a la eficiencia de las ceramidas epidérmicas vistas en la piel atópica. Juntas, estas anomalías de la barrera lipídica son sospechosas de incrementar el contacto de alérgenos con las células inmunes epidérmicas y de conducir a una respuesta inmune Th2 predominante (Inman, 2001).

Los alérgenos pueden ser absorbidos por vía percutánea en lugar, o además de la vía de inhalación. En algunos seres humanos, las alteraciones en las composiciones de los lípidos y las ceramidas fueron identificados en el estrato córneo, que es la capa superior de la epidermis que es fundamental para la función de la barrera epidérmica. La disminución de la función de la barrera de la piel a menudo es evaluada experimentalmente por la pérdida de agua transepidermal. En muchos pacientes humanos atópicos, la pérdida de agua transepidermal es mayor, lo que implica la disminución de la función de la barrera y conduce a la posibilidad de que los alérgenos e irritantes pueden penetrar más fácilmente la piel (DeBoer, 2004).

En la piel de perros normales, los queratinocitos del estrato córneo se organizan en forma regular, en capas superpuestas y la intervención de material lipídico llena las lagunas existentes entre las células, en una forma clásica de *ladrillos y mortero*. En contraste, el estrato córneo de los perros con DAC muestran ésta estructura más limitada y discontinua entre las células (DeBoer, 2004).

## **5.2. Infección por estafilococos**

*Staphylococcus aureus* ha demostrado ser colonizadora en alta densidad y en alta frecuencia en lesiones eccematosas de la DAC y se piensa que es uno de los factores que agrava la enfermedad. También se ha informado que colonias de *S. aureus* en la superficie de la piel de pacientes con DAC fácilmente han cambiado de *S. aureus* meticilino-sensible a *S. aureus* meticilino-resistente, cuando los agentes antibacterianos se administran durante un largo periodo de tiempo (Arima, 2003).

En los humanos, el funcionamiento de las exotoxinas de *Staphylococcus* como superantígenos, ha surgido como importante contribuyente no sólo para los signos clínicos, sino también para la inducción y el mantenimiento de la respuesta alérgica, y estas moléculas pueden ser la clave para la relación entre las infecciones estafilocócicas y la DAC, tales como las enterotoxinas A, B, C y D, que son las más conocidas por causar intoxicaciones alimentarias y enfermedades entéricas. Sin embargo, estas moléculas son también inmunológicamente activas. Estas inducen la activación potente, directa e inespecífica de los linfocitos, lo que resulta en la producción de citocinas y la amplificación de la respuesta inflamatoria en la piel (Leung, 2001).

## **5.3. Infección por Malassezia**

La dermatitis por *Malassezia* en perros es generalmente una complicación a procesos alérgicos, seborreicos y presencia de pliegues. Aunque también se han descrito otras presentaciones, como la hipersensibilidad contra esta levadura. La demostración de la presencia de *Malassezia pachydermatis* se hace de manera sencilla mediante citología. El tratamiento de esta dermatitis puede ser tópico u oral (Rejas, 2008).

## **5.4. Otitis**

La otitis externa es uno de los rasgos de la DAC que cursa con inflamación del conducto auditivo exterior y pabellón auricular. De forma secundaria se dan infecciones bacterianas y fúngicas y la persistencia de factores como la hiperplasia de la epidermis y la secreción de las glándulas sebáceas y apocrinas llevan a una cronicidad. Es típico que al comienzo aparezca como

otitis eritematosa - ceruminosa que va convirtiéndose en otitis supurativa. La liquenificación, alopecia, y las costras de los pabellones requieren tratamiento. De manera preventiva se deberían utilizar, de forma regular, limpiadores auriculares, 2 a 3 veces por semana. Hay un gran número de preparados auriculares en el mercado de fácil aplicación y efectivos, que contienen antibióticos, antifúngicos, y corticoesteroides. Si estamos frente a una otitis supurativa y/o la secreción presenta bacilos, la elección se debe realizar después de realizar un frotis, cultivos y pruebas de sensibilidad. Los corticoesteroides disminuyen el prurito, el dolor, la reacción proliferativa y la secreción de cerumen. La antibioterapia sistémica suele ser de utilidad en otitis externa en un caso de DAC, especialmente en las supurativa ya que suelen ir asociadas a otitis media. El tratamiento quirúrgico puede evitarse en muchos casos con un tratamiento médico adecuado. La cirugía falla a menudo, por una falta de diagnóstico y seguimiento de la DAC (Carlotti, 2005).

## **5.5. CADESI**

El Índice de Alcance y Severidad de la Dermatitis Atópica Canina (CADESI, por sus siglas en inglés: Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index), es una herramienta que tiene la finalidad de evaluar la extensión global de las lesiones y la intensidad del prurito y su influencia en la calidad de vida y los avances que brinda el tratamiento que se ha elegido en un paciente atópico. En medicina veterinaria, esta puntuación de compuestos se ha utilizado durante los últimos 5 años, con un pequeño número de variaciones en su estructura para estudios terapéuticos severos (Germain, 2005). El CADESI se basa en 3 parámetros (eritema, excoriación y liquenificación), evaluados en 40 áreas distintas del cuerpo, asignándoseles un valor numérico basado en una escala que va del 0 al 3 (donde 0=sin lesiones). Para la evaluación del prurito cutáneo es necesario contar con la participación del propietario, ellos deben considerar la intensidad, frecuencia y duración del mismo, y utilizar una escala analógica visual con una puntuación del 0 al 100 (donde 0=sin prurito). Ellos deben recibir instrucciones de prestar atención a los lamidos en patas y región inguinal, mordidas en patas y cuerpo, arañazos en la cabeza y el cuerpo y el roce de la cabeza y el cuerpo contra diferentes objetos (Plevnik, 2006).

## VI. Métodos de diagnóstico

Actualmente no existe una prueba de diagnóstico definitivo para la DAC y el diagnóstico se basa en la presentación clínica típica, después de la exclusión de posibles diagnósticos diferenciales (Nodtvedt, 2006). Existen otras pruebas que no han sido probadas ampliamente en nuestro país, sin embargo su utilización y confiabilidad es motivo de investigación.

### 6.1. Historia clínica

Para llegar al diagnóstico de la DAC a través de la historia clínica, deben cumplirse tres criterios: debe haber una *historia genética sugestiva*, los *signos clínicos típicos* deben estar presentes y el *diagnostico diferencial* debe ser *descartado* (Hillier, 2002).

#### 6.1.1. Historia genética

Desafortunadamente en muchas ocasiones, estos datos son difíciles de obtener, debido a que no todos los propietarios están conscientes de la procedencia genética de su mascota, o de las enfermedades que padecieron sus antecesores, en estos casos es muy útil conocer las razas con predisposición a padecer ésta enfermedad, y aunque éste criterio de ninguna manera asegura el diagnóstico definitivo, sugiere una orientación más hacia la DAC, por supuesto combinada con otros criterios.

Las razas predisponentes al desarrollo de atopia incluyen el *Cairn Terrier*, *West Highland White Terrier*, *Fox Terrier* pelo de alambre, *Lhasa Apso*, *Cobrador de Labrador* y *Labrador Dorado*, *Boxer*, *Bulldog*, *Dálmata*, *Setter Inglés*, *Setter Irlandés* y *Shar Pei*. La enfermedad también ocurre en perros de razas criollas o mestizas (Bichard, 1996).

#### 6.1.2. Signos clínicos

Como se ha mencionado anteriormente, los signos clínicos de ésta enfermedad son característicos, sin embargo, existen ciertos rasgos que son compatibles con otras enfermedades pruriginosas. La participación de uno o más de las

siguientes zonas del cuerpo, presentando prurito y alopecia da la primera pista firme para un posible diagnóstico de DAC:

- Cara, especialmente en la zona periocular, boca y mentón;
- Vientre, incluido el cuello, axilas, abdomen y la ingle;
- Zona distal de las extremidades, incluida la piel de la zona del carpo y tarso, dígitos y espacios interdigitales (Hillier, 2002).

## **6.2. Diagnóstico diferencial descartado**

Para el diagnóstico de la DAC es importante seguir la regla de descartar otras enfermedades pruriginosas como dermatitis alérgica por pulgas mediante el control antiparasitario estricto; alergia alimentaria a través de la administración de una dieta de eliminación; sarna sarcóptica apoyándose en raspados de piel y pioderma bacteriano o dermatitis cutánea por *Malassezia*, a través de sus respectivas pruebas diagnósticas de laboratorio (Nodtvedt, 2006).

## **6.3. Criterios de evaluación**

Los criterios planteados por Willemse en 1986 han sido aceptados por unanimidad para establecer el diagnóstico de la DAC. Además, Griffin y otros autores (1993) hicieron hincapié en la demostración *in vivo* e *in vitro* en que la sensibilización es, para muchos dermatólogos, un criterio importante para el diagnóstico y tratamiento de la DAC incluso si el diagnóstico es principalmente clínico. También Prélud propuso una revisión en 2001 (Carlotti, 2008).

### **6.3.1. Criterios de Willemse**

Se considera un perro atópico si se observa la presencia de al menos 3 de los criterios mayores y 3 de los menores que se citan a continuación:

Criterios mayores:

- Prurito,
- Afección facial, digital o ambos,
- Liquenificación de la superficie posterior del carpo o anterior del tarso,
- Dermatitis recurrente o crónicamente recurrente,
- Antecedentes individuales o familiares de atopia,

- Predisposición racial.

Criterios menores:

- Inicio de los signos antes de los tres años de edad,
- Pruebas intradérmicas positivas a alérgenos inhalantes,
- Niveles elevados de IgGd específicos de alérgenos,
- Niveles elevados de IgE específicos de alérgenos,
- Pioderma superficial estafilocócica recurrente,
- Infección por *Malassezia*,
- Otitis externa bilateral recurrente,
- Conjuntivitis bilateral recurrente,
- Eritema facial y queilitis,
- Xerosis,

Hiperhidrosis (Willemse, 1986).

### 6.3.2. Criterios de Griffin

Sugestivos:

- Anamnesis y exploración clínica,
- Presencia de prurito en un lugar diferente a la región dorsolumbar.

Compatibles:

- Prurito en una o más de las siguientes zonas: cara, pabellones auriculares, pies y manos, cara anterior del tarso, cara posterior del carpo, cara anterior del codo y axilas,
- La terapia antibiótica mejora sensiblemente las lesiones y persiste el prurito.

Provisional:

- Todo lo anterior más,
- Exclusión de la mayoría de las enfermedades diferenciales: dermatitis alérgica a las picaduras de pulga, alergias alimenticias, sarna sarcóptica, pioderma pruriginosa, trastornos de la queratinización.

Definitivo:

- Todo lo anterior más,

- Pruebas positivas a uno o más aeroalérgenos (Se debe considerar que del 10 al 18% de los perros con diagnóstico provisional completo dan negativo (Griffin y DeBoer, 1993).

### 6.3.3. Criterios de Prélud

Deben estar presentes tres de los criterios mayores:

- Inicio de los signos entre los 6 meses y los 3 años de edad,
- Prurito que responde a la corticoterapia,
- Pododermatitis bilateral anterior con eritema interdigital,
- Eritema en la cara cóncava de los pabellones auriculares,
- Queilitis.

Criterios menores (no son válidos, sólo sugestivos):

- Predisposición racial o familiar,
- Dermatitis recurrente con duración superior a dos años,
- Manto sin brillo,
- Lesiones en el pliegue del tarso,
- Dermatitis acral por lamido,
- Antecedentes de urticaria y angioedema,
- Empeoramiento estacional,
- Exacerbación ante el contacto con la vegetación,
- Variación de los síntomas dependiendo de la zona a habitar (Carlotti, 2008).

## 6.4. Pruebas intradérmicas

Para identificar la causa de la dermatitis atópica canina, se han desarrollado dos métodos de diagnóstico. Los métodos de prueba de alergia están disponibles tanto *in vivo* como *in vitro*.

*In vivo* la prueba alérgica intradérmica implica la inducción de una pequeña reacción alérgica por la exposición intencional del paciente a una diminuta cantidad de alérgeno. Las pruebas intradérmicas, como un ensayo *in vivo*, sigue siendo la prueba de oro más comúnmente utilizada y la más fiable. Sin embargo, se deben considerar los resultados falsos positivos en las reacciones

intradérmicas, debido a una inadecuada técnica, pruebas de alérgenos irritantes, piel irritable (dermografismo), reactividad cruzada entre los alérgenos y la posible contaminación con sustancias como la histamina de los extractos. Los falsos negativos en las pruebas intradérmicas son más problemáticos y pueden ocurrir por las siguientes razones: una mala técnica de inyección, la degradación de soluciones de alérgenos, estado inmune del perro, injerencia de drogas, factores inertes, selección incorrecta de antígenos y el realizar la prueba en un momento equivocado (Young, 2002)

Hasta la fecha, el único ensayo para el diagnóstico *in vitro* utilizado para la atopia canina ha sido la determinación de IgE específica con alérgenos radioalergosorbentes (RAST) (Willemse, 1985). Los ensayos *in vitro* implican la medición inmunoreactiva de la reacción alérgica en suero (Young, 2002). Las ventajas de este test *in vitro* son evidentes: el animal no necesita ser rasurado ni sedado, la extracción de sangre es una práctica habitual en la clínica y el resultado se obtiene de forma sencilla y rápida. Sin embargo, hasta hace poco, la correlación entre los resultados obtenidos mediante ambas pruebas había sido baja y se consideraba que el test intradérmico era mucho más fiable que la prueba *in vitro* a la hora de identificar los alérgenos frente a los que el animal era hipersensible. Finalmente, mientras la prueba intradérmica mide un aspecto biológicamente relevante como es la unión de las IgE a los mastocitos de la piel, la prueba *in vitro* mide solamente los niveles de IgE alérgeno específicos en el suero. Se desconoce si estos anticuerpos tienen capacidad o no para unirse al mastocito y provocar reacciones alérgicas. En ambos casos la calidad, y sobretodo la pureza de los reactivos utilizados, es fundamental para llegar a un buen diagnóstico. Ninguna prueba dará buenos resultados si no se utilizan alérgenos de óptima calidad. Además, en las pruebas *in vitro*, es de vital importancia el sistema utilizado para detectar las IgE. La mayoría de las pruebas utilizan anticuerpos policlonales o monoclonales que reaccionan frente a las IgE. Estos anticuerpos anti-IgE muestran reactividad cruzada con las IgG. Cualquier tipo de reactividad frente a IgG es problemática (Puigdemont, 2000).

Si se tiene en cuenta que en el suero de un paciente alérgico, los niveles de IgG pueden ser cien o mil veces superiores a los de IgE, entonces aunque

dispongamos de un método de detección con un 99% de especificidad para las IgE, los elevados niveles de IgG en el suero pueden ser suficientes para que toda la reactividad detectada sea realmente debida a IgG en vez de IgE. Este fenómeno dará lugar a falsos positivos. Recientemente se ha conseguido un importante avance en la detección *in vitro* de los niveles de IgE. El cambio proviene de la utilización de la cadena  $\alpha$  del receptor mastocitario para las IgE (Fc $\epsilon$ RI) en lugar de los anticuerpos anti-IgE monoclonales y policlonales, para determinar los niveles de IgE específicas frente a los alérgenos (Puigdemont, 2000).

Las ventajas de este nuevo método de detección que incluye el receptor son, además de las ventajas inherentes a este tipo de prueba, que la especificidad del método es muy superior a los sistemas clásicos y por tanto se encuentran menos falsos positivos y que se consideran solo las IgE con capacidad para interaccionar con el receptor y por tanto la relevancia de la prueba *in vitro* desde un aspecto biológico ha aumentado. Todo esto se pone en evidencia en los excelentes resultados obtenidos al comparar esta prueba *in vitro* con la prueba intradérmica, para un amplio panel de alérgenos. Dadas las ventajas de esta prueba *in vitro*, muchos autores coinciden al afirmar que probablemente esta prueba acabe sustituyendo a la prueba intradérmica en un futuro (Willemse, 2000).

Sin embargo, la prueba intradérmica, combinada con los ensayos *in vitro* es lo más recomendado para el diagnóstico y el manejo de perros con DAC (Young, 2002).

### **6.5. Generalidades y diagnóstico del prurito**

Debido a la estrecha relación existente entre la aparición del prurito como signo clínico inicial y la sospecha del padecimiento atópico, es de gran importancia aclarar ciertos aspectos acerca de ésta condición. Se define al prurito como la sensación cutánea que causa una necesidad imperiosa de rascarse. En los perros el prurito no solo se manifiesta por rascado, sino también por lamido o mordisqueo de las zonas pruriginosas. Existen dos tipos básicos de

enfermedades pruriginosas, según cursen con prurito primario o prurito secundario. Las primeras son enfermedades inicialmente pruriginosas, como la hipersensibilidad, la sarna sarcóptica o las piodermas. Las segundas son enfermedades inicialmente apruriginosas que se contaminan en forma secundaria con bacterias o *Malassezias* y entonces se tornan pruriginosas. En este grupo entran las endocrinopatías, las enfermedades autoinmunes y los trastornos queratoseborreicos primarios. Es de suma importancia la distinción entre estos dos tipos de prurito, por cuanto la terapia inicial del perro pruriginoso deberá estar enfocada a eliminar, si es que existen, los contaminantes pruriginosos (bacterias, *Sarcoptes*, pulgas y *Malassezias*) para luego evaluar la enfermedad de base. De este modo, si el paciente continúa manifestando prurito una vez eliminados estos contaminantes, es muy probable que nos enfrentemos a una dermatopatía alérgica. Si el prurito desaparece, pero las lesiones cutáneas perduran, estamos frente a una dermatopatía con prurito secundario (Gerosa, 2007).

## **VII. Control y tratamiento**

La DAC es una enfermedad crónica, y su tratamiento puede ser difícil y frustrante para los veterinarios y para los propietarios. Los glucocorticoides sistémicos son los más consistentemente eficaces para el tratamiento paliativo de la DAC, pero si se le dan a largo plazo, potencialmente puede causar efectos secundarios graves, tales como Síndrome de Cushing iatrogénico y la insuficiencia adrenocortical secundaria (Senter, 2002).

El manejo clínico de la atopia canina, normalmente incluye, evitar alérgenos, hiposensibilización o un tratamiento sintomático con antimicrobianos, glucocorticoides o antihistamínicos, o una combinación de éstos suelen ser aceptados. Corticosteroides en dosis de antiinflamatorios y ciclosporina A frecuentemente tienen buena respuesta. Los ácidos grasos poliinsaturados también se utilizan para el tratamiento de DAC, y sus efectos benéficos han sido reportados en varios estudios (Fuhrmann, 2006).

Otros tratamientos comúnmente utilizados son la inmunoterapia específica, antihistamínicos, suplementos con ácidos grasos y champús y acondicionadores antipruriginosos. Estos tratamientos son eficaces variablemente, por lo que hay necesidad de que se determine la seguridad y la eficacia de nuevos fármacos antiinflamatorios no esteroideos sobre la DAC (Senter, 2002).

En la actualidad existe un gran número de opciones de tratamientos disponibles como herramientas, el reto es seleccionar que combinación de instrumentos proporcionará mejor control a largo plazo para un paciente. Debemos conocer cuales son los factores que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad primaria y cómo estos pueden ser mitigados, pero al mismo tiempo, debemos prestar atención a cofactores secundarios, igualmente importantes, que pueden promover, aumentar o exacerbar la enfermedad (DeBoer, 2004).

### **7.1. Evitar la exposición de alérgenos**

Es en teoría el tratamiento de elección y el ideal para todos los casos de dermatitis alérgica. Evitar totalmente los alérgenos podrá permitir que el animal se sitúe por debajo de su umbral del prurito, que se corresponde con el umbral alérgico. Esto es muy difícil llevarlo a cabo en el caso de los pólenes, sin embargo es posible en otros casos como las plumas (almohadas, aves) y tejidos. Las levaduras y los mohos pueden controlarse con un manejo adecuado como por ejemplo la utilización de espray antifúngico o pinturas antimoho. Sin embargo el papel de estos alérgenos en la dermatitis atópica del perro es mínimo y la importancia de plumas y tejidos radica en que son una fuente de ácaros del polvo (Carlotti, 2008).

Los métodos de control ambiental tendrán tres objetivos: reducir las poblaciones de ácaros vivos, los niveles de alérgenos y la exposición de los pacientes. El plan de medidas debe ser amplio, especialmente en casas con mucha carga alérgica o en el caso de pacientes con síntomas severos. Hay evidencia en algunos trabajos que una reducción radical de la exposición a

ácaros del polvo doméstico puede reducir los síntomas de los pacientes (Souto, 2002). Hay varias medidas contra los ácaros del polvo y se deberían utilizar en el caso del perro atópico: eliminar las tapicerías, alfombras cortinas, cojines, aspirar con una aspiradora con filtro de alta eficacia, que no permita partículas suspendidas en el aire, utilizar aparatos purificadores del aire, aerosoles, acaricidas, nebulizadores, muchos contienen agentes desnaturalizantes, como ácido tánico que es muy eficiente, frente a heces de ácaros y también a esporas, utilizar pinturas antiácaros, también insecticidas y antimohos, utilizar cojines o fundas que se puedan lavar a temperaturas elevadas, por lo menos a 55 °C y utilizar fundas para asmáticos si fuera necesario, a base de teflón, aunque tienen un costo elevado (Carlotti, 2008).

## **7.2. Tratamiento sintomático**

Las infecciones secundarias por sí solas pueden ser del 50 al 90% de los signos clínicos en algunas mascotas con DAC tal y como se pone de manifiesto, a veces en forma dramática, con la respuesta al tratamiento antibiótico. La evaluación y el tratamiento temprano de las infecciones estafilocócicas son cruciales en el tratamiento de la DAC, y a largo plazo el control de la infección es una parte fundamentales en la gestión de toda la vida de un paciente atópico. Existen opciones a largo plazo para el control de las infecciones estafilocócicas que incluyen tratamientos antimicrobianos tópicos o intermitentes y el uso de antibióticos orales. Las terapias con bacterinas de estafilococos no han sido evaluadas en infecciones recurrentes asociadas con DAC, pero puede ser una ayuda a estos pacientes en el futuro (DeBoer, 2004).

Existen numerosos antibióticos que son adecuados para su uso en piodermas caninas. Una clasificación práctica de los mismos sería la que divide aquéllos en:

- ✓ Adecuados para un tratamiento empírico de una pioderma no complicada, que incluyen a los macrólidos, lincosaminas y sulfamidas potenciadas:
  - Clindamicina: 11 mg/kg Vía Oral (VO diarios, divididos en una o dos tomas,

- Lincomicina: 22 mg/kg VO dos veces al día.
- ✓ Adecuados en piodermas recurrentes o que no han respondido a la elección anterior, que incluyen las penicilinas resistentes a penicilinasas, cefalosporinas de primera generación y fluoroquinolonas:
- Amoxicilina-ácido clavulánico<sup>28</sup>: 12,5-25 mg/kg VO dos o tres veces al día,
  - Cefadroxilo: 10-22 mg/kg VO dos veces al día,
  - Cefalexina: 15-30 mg/kg VO dos veces al día,
  - Enrofloxacin: 5 mg/kg VO/SC una vez al día,
  - Marbofloxacin: 2 mg/kg VO una vez al día,

La elección final de un antibiótico depende de muchos factores. Teniendo en cuenta que suelen ser tratamientos largos, una o dos semanas tras la curación de la pioderma, el precio y la frecuencia de administración son frecuentemente los factores más influyentes (Rejas, 2002).

Las infecciones por *Malassezia pachidermatis* se deben tratar combinando fármacos tópicos y sistémicos, salvo en casos muy localizados, donde el tratamiento tópico suele ser curativo. Vía tópica se recomienda la aplicación de champús desengrasantes conjuntamente con productos antifúngicos.

**Antifúngicos sistémicos:** En las dermatofitosis el fármaco de elección es la griseofulvina micronizada; en *perros* se recomienda una dosis diaria, repartida en una o dos tomas, de 50 a 100 mg/kg VO. Solo en las dermatofitosis causadas por *Trichophyton mentagrophytes* y que sean resistentes a la griseofulvina, el fármaco a usar será el ketoconazol, a la dosis de 10 mg/kg VO una vez al día, pudiendo duplicar la cantidad en *perros*. En los pocos casos en los que los fármacos anteriores no sean efectivos se puede administrar itraconazol a una dosis de 5 a 10 mg/kg VO una vez al día, aunque su precio es muy elevado. Recientemente se ha comunicado la eficacia del lufenurón en el tratamiento de la dermatofitosis, a una dosis única de 80 mg/kg VO; este tratamiento tiene la ventaja de ser una dosis única frente al mes aproximado de tratamiento con los fármacos anteriores, y la ausencia de efectos secundarios.

Para el tratamiento de la dermatitis por *Malassezia pachidermatis* se usa el ketoconazol, a la dosis de 10 mg/kg VO una vez al día (Rejas, 2002).

**Antifúngicos tópicos:** En dermatofitosis el producto más eficaz para baños es el enilconazol al 0,2%, siendo una mala elección la clorhexidina al 0,05%, dos veces a la semana. El enilconazol, es bien tolerado. En la infección por *Malassezia pachidermatis* se recomienda usar clorhexidina del 2 al 4% o enilconazol al 0,2%, con igual frecuencia que en la dermatofitosis. En lesiones localizadas de ambas micosis se puede aplicar un imidazol tópico dos veces al día, o nistatina en el caso de *Malassezia pachidermatis*, disponiendo de numerosas presentaciones en forma de crema o pomada en la farmacopea humana (Rejas, 2002).

### **7.3. Hiposensibilización (Inmunoterapia alérgeno específica o desensibilización)**

Es un tratamiento para la DAC en que los extractos de alérgenos a los que el paciente es sensible se inyectan, en cantidades cada vez mayores gradualmente con el tiempo, en un intento de reducir o revertir el estado de hipersensibilidad. Los mecanismos mediante los cuales la desensibilización produce beneficios clínicos giran en torno a la modulación de la función de las células T y cambiando la respuesta inmune a partir de las células Th2 tendiendo a más células Th1 normal. Curiosamente, la mayoría de la literatura de evaluación asegura que la desensibilización es ineficaz o al menos, cuestionable en materia de dermatitis atópica, sin embargo, esta técnica es considerada por la mayoría de los dermatólogos veterinarios como muy conveniente y útil para el tratamiento de la dermatitis atópica en perros (DeBoer, 2004). La inmunoterapia se ha descrito como una terapia segura, eficaz y rentable para la dermatitis atópica en perros, en los casos en que el evitar los antígenos es imposible, los signos clínicos están presentes todo el año y los fármacos antipruriginosos son insatisfactorios (Park, 2002).

La desensibilización actúa en la IgE mediada por componentes de la DAC, lo que puede explicar la razón por la que solo funciona parcialmente o no en

todos los pacientes (DeBoer, 2004). Otra preocupación de la inmunoterapia antígeno-específica es la predisposición de la raza en la eficacia de la hiposensibilización. Basándose en un estudio previo en un laboratorio, el *West Highland White Terrier* demostró tener una respuesta pobre a la hiposensibilización, con el 25% de eficacia. Otro estudio informa que algunas razas como *West Highland White Terrier* y el *Bóxer* también tuvieron respuesta pobre a esta terapia (Park, 2002).

#### **7.4. Glucocorticoides**

La dermatitis atópica presenta buena respuesta a los glucocorticoides, con un máximo del 81% de reducción del prurito usando prednisolona o metilprednisolona administrada por vía oral (0.5-1.0 mg/ Kg. una vez al día, durante 5 a 7 días y seguido de 1 mg/ Kg. cada 2 días durante el tiempo mas corto posible) (Hillier, 2002). Sin embargo, su administración durante largos períodos puede provocar importantes efectos secundarios bien conocidos (Síndrome de Cushing) (Rejas, 2002). Lo mejor es usarlo lo menos posible a las dosis mas baja posible, preferentemente en días alternos y solo si se han considerado insuficientes las alternativas antipruriginosas (Carlotti, 2008). Algunos perros presentan prurito refractario a los glucocorticoides, especialmente aquellos con infecciones secundarias por estafilococos o piodermas por *Malassezia*. Los antipruriginosos no esteroideos no son tan eficaces como los glucocorticoides, pero ensayando las distintas posibilidades existentes esta terapia puede ser capaz de controlar el prurito de un 50 y 75% de los perros y gatos atópicos, respectivamente, reduciendo la intensidad del mismo en parte del resto de los animales y por lo tanto, la dosis esteroidea (Rejas, 2002).

#### **7.5. Antihistamínicos**

Los antihistamínicos por vía oral son la segunda línea del esquema terapéutico en DAC, aunque su uso está ampliamente difundido, no son lo suficientemente efectivos para suprimir la sensación pruriginosa, probablemente debido a que la histamina no es el principal mediador de prurito en la DAC y a la existencia de otras aminas y citoquinas que participan en su patogénesis (Cáceres, 2000).

La principal indicación para el tratamiento con antihistamínicos en la DAC es el tratamiento del prurito mediante antihistamínicos receptores H1 activados. Debido al riesgo y los efectos secundarios de la terapia a largo plazo con glucocorticoides, los antihistamínicos son utilizados a menudo por los veterinarios para evitar o reducir la dosis necesaria de glucocorticoides (Cook, 2004).

Las respuestas a los antihistamínicos en perros atópicos son muy individualizadas e impredecibles. La eficacia de los antihistamínicos es también impredecible a partir de los resultados de estudios de laboratorio *in vitro*. La clorfeniramina y la clemastina son eficaces para el control del prurito en un buen porcentaje (30%) de perros atópicos. La loratadina, el astemizol y la terfenadina inhiben notablemente la degranulación de los mastocitos, pero son ineficaces para el control del prurito en la DAC (Cook, 2004).

El hidrocloreuro de cetirizina, es un metabolito de la hidroxizina, un antihistamínico de segunda generación con demostrada eficacia en el tratamiento de los trastornos relacionados con la urticaria y el prurito. Estudios con cetirizina han demostrado que es eficaz para reducir significativamente la histamina, para la disminución de los monolitos y linfocitos T, para la reducción de las respuestas de los eosinófilos, y para la disminución de la molécula de adhesión intercelular, expresada en las células epiteliales. El más significativo de los efectos secundarios clínicos en seres humanos es la somnolencia. Los datos farmacocinéticos sobre el uso de la cetirizina en perros son limitados. A una dosis de 1 mg/kg de peso corporal, vía oral, inhibe *in vivo* las reacciones inmediatas de hipersensibilidad a la histamina y al antígeno de *Toxacara* en perros. La cetirizina no bloquea la liberación de la histamina de los mastocitos, pero proporciona un control satisfactorio del prurito en un 18% de los perros con DAC (Cook, 2004).

La fexofenadina es un antihistamínico de segunda generación, que no tiene efecto sedante en los seres humanos, es muy seguro de usar y es muy efectivo. En un estudio reciente se evaluó la eficacia de la fexofenadina frente a

la metilprednisolona sobre la disminución del prurito y la presencia de lesiones en la piel de perros con DAC. Utilizada a una dosis de 18 mg/Kg. de peso corporal una vez al día por vía oral, mostró un buen desempeño en comparación con la metilprednisolona. Los resultados preliminares del estudio indican la posibilidad de incluir fexofenadina en la rutina de tratamiento de la DAC. Sin embargo, son necesarios más estudios con la finalidad de aumentar la fiabilidad de estas conclusiones y confirmar los resultados obtenidos en ese estudio (Plevnik, 2006).

En perros los antihistamínicos que mejor resultados ofrecen son: Clemastina a razón de 0,5 a 1,5 mg/kg VO, en perro, dos veces al día; Oxatomida: 1,5 mg/kg de VO, dos veces al día; y Amitriptilina 1 a 2 mg/kg VO, dos veces al día. La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico con actividad anti H1 por lo que, aunque puede ser eficaz en algunos animales atópicos, es preferible reservarla para trastornos del comportamiento (Rejas, 2002)

## **7.6. Ácidos Grasos**

Los ácidos grasos esenciales tienen una función estructural en las membranas celulares, actúan como precursores para eicosanoides, tales como las prostaglandinas y leucotrienos, y son vitales para mantener una piel normal en su estructura y función. De los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés, poluunsaturated fatty acid), el ácido linoléico está involucrado en el mantenimiento de la permeabilidad de la barrera del agua, y el ácido araquidónico regula la proliferación epidérmica a través de la prostaglandina E<sub>2</sub> (Watson, 1998).

Entre las condiciones que pueden responder a la administración de suplementos de ácidos grasos incluyen la atopia canina y dermatitis por picadura de pulga. También se ha sugerido que los perros con dermatitis atópica pueden tener una alteración en la capacidad de convertir el ácido linoléico a una cadena más larga PUFA (n6) y sus derivados, y pueden beneficiarse de la dieta de suplementos de ácidos grasos (Watson, 1998).

Los PUFA de la serie N3 y N6 tienen vías enzimáticas en común. Los supuestos efectos de los PUFA, se cree que se producen por la incorporación de los PUFA a los lípidos celulares, lo que lleva a alteraciones en las propiedades de la membrana. Por otra parte, diferentes eicosanoides proinflamatorios emergen de los PUFA (Fuhrmann, 2006).

En los pacientes atópicos, a pesar de la asimilación suficiente de ácidos grasos esenciales  $\omega$ -6, la concentración en la epidermis (cutis superficial) de ácido linoléico y de sus metabolitos, como el ácido  $\gamma$ -linolénico, está claramente disminuida; ésta disminución tiene consecuencias de gran trascendencia para el estado de la piel de los pacientes atópicos. La administración por vía oral y local de los valiosos ácidos grasos  $\omega$ -6 puede influir favorable y sensiblemente en esta falta de ácidos grasos esenciales, con reducción significativa del prurito y de la frecuencia de los brotes. También se ha demostrado eficacia con la aplicación de aceite de girasol debido a que contiene ácidos grasos esenciales  $\omega$ -6, con elevada proporción de ácido linoléico y gamma-linolénico (López, 2006).

Debido a la facilidad de administración y seguridad que ofrecen al ser usados en perros, los ácidos grasos omega 3 y omega 6 contenidos en suplementos, se han vuelto muy populares para el tratamiento del prurito atópico canino. Ensayos clínicos abiertos han indicado que la administración de estos suplementos a perros atópicos puede resultar en un control satisfactorio del prurito, en un 11.1 al 26.7% de los perros; una reducción del 50% del prurito en otros perros 11.1 al 17.2 %; en un 24 a 100 % se redujo la dosis de glucocorticoides necesaria para algunos perros, y una acción sinérgica con antihistamínicos en otros perros (Scott, 1997).

Se ha propuesto que los suplementos dietéticos con ácidos grasos N3 o N6 o de ambos tipos, alteran la relación entre especies de eicosanoides a favor de las sustancias menos inflamatorias. La suplementación con PUFA, también pueden modular la actividad celular y la secreción de citocinas. En la actualidad, la dosis y la combinación de ácidos grasos más adecuados para el

tratamiento de la CAD no se conoce. Una prometedora relación entre el total de N6 al total de ácidos grasos N3 parece estar entre 5:1 y 10:1 (Fuhrmann, 2006).

### **7.7. Cambios en la dieta**

Existen en el mercado, numerosas dietas comerciales indicadas para mejorar la condición patológica de la DAC. En un estudio reciente cincuenta perros con dermatitis atópica se incluyeron para comparar la respuesta clínica de la alimentación durante ocho semanas de uno de los tres alimentos comerciales para perros con dermatitis atópica distribuidos ampliamente en el mercado. La dermatitis atópica se diagnosticó utilizando los criterios de Willemse y mediante la exclusión de diagnósticos diferenciales. Las pulgas y garrapatas fueron controladas mediante la administración *in situ* de fipronil, por un mínimo de 4 semanas antes de su inclusión en el estudio y durante el periodo de duración de éste. Las evaluaciones se realizaron mensualmente. Estas incluyeron las puntuaciones de la lesión, utilizando un sistema de puntuación establecido (CADESI-03) y la evaluación de nivel de prurito del propietario utilizando una escala analógica visual. Después de 8 semanas utilizando la nueva dieta, hubo mejora significativa del prurito. Además de las terapias convencionales, la modificación de la dieta de los perros con dermatitis atópica puede ser una medida terapéutica adyuvante útil (Glos, 2008).

Las dietas comerciales además de contener altos niveles de ácidos grasos, cuentan con ciertas características nutricionales especiales para suplir las necesidades de los pacientes con dermatopatías, incluyendo la DAC, cada una con diferentes cantidades de estos nutrientes, pero todos con la finalidad de contribuir a una rápida regeneración dérmica, algunos de éstos compuestos son:

- Extracto de hidrolizado de proteína de soya, compuesto por péptidos de bajo peso molecular, es altamente digestible y de muy reducida alergenicidad.

- Cantidades muy elevadas de biotina, niacina, y ácido pantoténico, junto con el complejo de zinc ácido linoléico, reducen las pérdidas de agua transepidérmicas y refuerzan el efecto barrera de la piel.
- La combinación de fibras fermentables (pulpa de remolacha, FOS) con zeolita ayuda a equilibrar la microflora gastrointestinal además de proteger la mucosa intestinal, que podría verse dañada después de un tratamiento antibiótico a largo plazo.
- Algunos de ellos contienen L-tirosina para una pigmentación óptima de la piel (Glos, 2008).

### **7.8. Zafirlukast**

El Zafirlukast, químicamente es designado como: Ciclopentil N-[3-[[2-metoxi-4-[(2-metilfenil) sulfonilcarbamoil]fenil]metil]-1-metil-indol-5-il] carbamato. Es un antagonista de receptores de leucotrieno oralmente activo y demostró ser eficaz en la profilaxis y tratamiento crónico del asma y dermatitis atópica en los seres humanos. En estos, la presencia de alimentos reduce su biodisponibilidad en un 40%, lo que ha obligado a administrarlo con el estómago vacío. Zafirlukast es bien tolerado en los seres humanos. Sus efectos adversos más comunes son faringitis y dolor de cabeza, aunque han sido raros los informes de elevaciones de Alaninoamino transferasa después de haber administrado en 4x la dosis aprobada. Zafirlukast también inhibe las isoenzimas del citocromo P450, lo que potencialmente podría conducir a interacciones con otras drogas, pero puede ser utilizado en combinación con antihistamínicos. En estudios, Zafirlukast redujo el prurito por lo menos en un 50% en 2 de 18 perros (11%) que completaron en ensayo, sin embargo son necesarios otros estudios para determinar la dosis óptima y la posible sinergia con glucocorticoides y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (Senter, 2002).

### **7.9. Inhibidores de la Calcineurina**

Los inhibidores de la calcineurina son drogas largamente probadas como efectivas fundamentalmente como prevención al rechazo del injerto en pacientes trasplantados; la droga madre de este grupo de fármacos es la

ciclosporina con la que los dermatólogos han desarrollado amplia experiencia sobre todo en el tratamiento de psoriasis recalcitrante y dermatitis atópica severa. Son macrólidos moduladores, inductores o inhibidores de la respuesta inmune de la piel (Peralta, 2005).

Se ha comprobado que tanto la ciclosporina como el tacrolimus son bien tolerados y efectivos en el tratamiento de dermatitis trópica en perros. Aunque tienen un amplio espectro en su mecanismo de acción, carecen de los efectos adversos mayores de los glucocorticoides y proporcionan una atractiva alternativa a las terapias tradicionales. Por medio de la modulación la proliferación y activación de las células T, los inhibidores de calcineurina pueden bloquear la mayoría de las reacciones desencadenadas por una respuesta alérgica (Marsella, 2005).

### **7.10. Ciclosporina A**

Químicamente la ciclosporina A es designada como: [R-[R\*,R\*-(E)]]-cyclic-(L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-Nmethyl-L-valyl-3-hydroxy-N, 4-dimethyl-L-2-amino-6-octenoyl-L-amino-butyryl-Nmethylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-Nmethyl-L-leucyl). Diversos estudios han sido publicados evaluando la eficacia y seguridad de la ciclosporina A en perros y éstos han conducido a su aceptación como un tratamiento con una eficacia comparable con la de los glucocorticoides.

La ciclosporina A es un metabolito fúngico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum*. Estudios dirigidos a elucidar el mecanismo de acción de la ciclosporina han mostrado que esta molécula envuelve las proteínas cistóslicas de la familia ciclofilina. Este complejo tiene una alta afinidad con la calcineurina, una enzima clave en la activación de la célula T. Mediante el bloqueo de la actividad calcineurina, la ciclosporina previene la inducción de codificación de genes para citocinas (p. ej. Interleucina [IL] 2 y 4) y sus receptores, de tal manera que afecta las respuestas inmunes humorales y celulares. Por medio de este mecanismo, la ciclosporina inhibe efectivamente la activación de muchas células clave involucradas en la inflamación cutánea

alérgica, tales como los mastocitos, eosinófilos, linfocitos, células de Langerhans y queratinocitos. Más específicamente, la ciclosporina inhibe la degranulación de los mastocitos, la supervivencia y la producción de citocina en roedores, humanos y perros. La ciclosporina también inhibe la función y la supervivencia eosinófila e inhibe la mayoría de las funciones de los linfocitos T, especialmente la activación y proliferación del linfocito. Además, la ciclosporina disminuye el número de células de Langerhans en la epidermis e inhibe las funciones activadores de linfocitos de estas células que presentan antígenos. Este efecto secundario, aunque favorable en el proceso alérgico, ha aumentado las preocupaciones en cuanto al riesgo potencial de la incrementada incidencia de infecciones y el desarrollo de neoplasia en humanos. Finalmente, las funciones de los queratinocitos también se ven afectadas por la ciclosporina, lo cual es manifestado como un decremento en la producción de citocina (Marsella, 2005).

La dosis actualmente recomendada de ciclosporina para perros con dermatitis atópica es de 5 mg/kg. oralmente, una vez al día. Después de la fase de inducción inicial de 4 semanas, la frecuencia y/o la dosis puede ser disminuida en muchos perros atópicos. Una de las principales ventajas de la ciclosporina es que no actúa con los receptores glucocorticoides, así que es una opción adecuada para perros que han desarrollado resistencia a los glucocorticoides. A manera de disminuir el costo de la terapia, los médicos frecuentemente administran ketoconazol concurrentemente. El ketoconazol suprime las enzimas citocromo P450, las cuales son importantes en el metabolismo de ciclosporina. Mediante la administración de estas dos drogas de manera concurrente, es a menudo posible disminuir la dosificación de la ciclosporina necesaria para alcanzar un beneficio clínico. El protocolo más comúnmente usado es la administración de ketoconazol en 5 mg/Kg. dos veces al día, lo cual a menudo permite un 50% a 75% de reducción en la dosis de ciclosporina (Marsella, 2005).

### 7.11. Tacrolimus

El tacrolimus (antes conocido como FK506) es un miembro de los macrólidos producido por *Streptomyces tsukabainensis*, un hongo encontrado en el suelo del Monte Tsukuba, Japón. El tacrolimus, como la ciclosporina, es un inmunomodulador, cuyo principal mecanismo de acción es la inhibición de la calcineurina, un factor importante en la transducción de señales vía intracelulares. La potencia del tacrolimus se ha estimado en 10 a 100 veces superior a la ciclosporina. La inhibición de la actividad de la fosfatasa de la calcineurina resulta en la supresión de la presentación del antígeno a las células T, inhibición de la producción y liberación de citocinas inflamatorias, incluyendo algunas interleucinas (por ejemplo IL-2, IL-3, IL-4), macrófagos-granulocitos, el factor colonia-estimulante (MM CSF), el factor  $\alpha$  tumoral necrosis (TNF), y el interferón  $\chi$  (IFN $\chi$ ). El tacrolimus también ha demostrado una baja regulación de la expresión de citocinas en otras células, incluidos los mastocitos, los basófilos, eosinófilos, queratinocitos y las células de Langerhans. En formulaciones tópicas, el tacrolimus ha sido ampliamente estudiado en los seres humanos y recientemente aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica en niños y adultos. Se asocia con una mínima absorción sistémica y tiene un amplio margen de seguridad, y no es atrofogénico (Griffies, 2004).

Después de la presentación del ungüento comercial, una prueba clínica, controlada con placebos fue instituida usando un producto comercial (0.1%) en áreas afectadas una vez al día. En este estudio, el ungüento de tacrolimus disminuyó notablemente la severidad de los síntomas al final de la prueba con duración de 4 semanas. La disminución de los signos clínicos fue vista a las 2 semanas después de haber iniciado el tratamiento y se volvió estadísticamente relevante después de las 3 semanas de su aplicación diaria. Los perros con enfermedad localizada pueden ser controlados con tacrolimus aplicado diariamente en las áreas afectadas, mientras que los perros con enfermedad generalizada podrían requerir de un tratamiento sistémico con ciclosporina (Marsella, 2005).

## VIII. Conclusiones

Para lograr éxito en el manejo de la DAC, es necesario planificar la actitud terapéutica ajustada a cada caso en particular teniendo en cuenta los siguientes principios:

- *Diagnóstico correcto.* Es necesario respetar cuidadosamente los criterios propuestos para el reconocimiento de la DAC, ya que actualmente existe una tendencia a diagnosticar otras enfermedades ante cualquier cuadro pruriginoso, las que necesitan un manejo diferente.
- *Educación de los propietarios:* Los mejores aliados para lograr el control de la DAC son los propietarios; debemos hacerles entender la naturaleza crónica de la dolencia inculcándoles la idea de un estado de hipersensibilidad cutánea y no la de una enfermedad curable.
- *Cooperación familiar.* Tomando en cuenta la creciente importancia que tiene el perro en el núcleo familiar, es necesario involucrar a toda la familia, en el manejo terapéutico del paciente con DAC ya que este requiere cuidados y un presupuesto especial que puede llegar a afectar los hábitos familiares.
- *Folleto instructivos.* Es de mucho valor entregar a los propietarios folletos con explicaciones sencillas acerca de la naturaleza de la enfermedad, cuidados generales y medidas terapéuticas específicas, ya que suelen confundir fácilmente lo indicado durante la consulta (Cáceres, 2000).

## **IX. Literatura citada**

**Arima, Y.** 2003. Antibacterial effect of  $\beta$ -thujaplicin on staphylococci isolated from atopic dermatitis: relationship between changes in the number of viable bacterial cells and clinical improvement in an eczematous lesion of atopic dermatitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 51:113–122.

**Bichard, J. S.** 1996. *Manual Clínico de Pequeñas Especies*. Vol 1. 1ª ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Ohio, USA. pp 362-370.

**Bieber, T.** 1990. Langerhans cells in the physiopathology of atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol*. 117(3):185-93.

**Bower, A.G.** 1925. Alergy. Asthama; Hay Fever; Urticaria and Allied Manifestations. *Am J Public Health*, 15: 1106.

**Brazís, C. P.** 2001. Influencia del nivel de IgE sobre la actividad secretora del mastocito cutáneo en los procesos alérgicos en el perro. Doctorado. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

**Cáceres, R. H.** 2000. *Dermatitis Atópica, Segunda Parte*. *Dermatología Peruana*.10(1):

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/dermatologia/v10\\_n1/dermatitis.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/dermatologia/v10_n1/dermatitis.htm)

**Carlotti, D. N.** 2005. Manejo a Largo Plazo del Paciente Atópico. *Clínica veterinaria de pequeños animales*; 25(3): 195-201.

**Carlotti, D. N.** 2008. *Dermatitis atópica canina, nuevos conceptos (etiología, patogenia, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento)*. Actualización científica y tecnológica para médicos veterinarios. N° 13. <http://www.webveterinaria.com/virbac/news14/dermatitis.pdf>

**Coca, A.F. y Cooke, R.A.** 1923. On the Classification of the Phenomena of hypersensitiveness. *J. Immunol.* 8:163 – 182.

**Cook, C. P.** 2004. Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: A single-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J*; 45:414–417.

**DeBoer, J. D.** 2004. Canine Atopic Dermatitis: New Targets, New Therapies. *The Journal of Nutrition. Supplement*: 2056- 2061.

**Escoda, M.** 2000. Dermatitis atópica. *Canarias Pediátrica*; 24(1):77-85.

**Fuhrmann, H.** 2006. Erythrocyte and plasma fatty acid patterns in dogs with atopic dermatitis and healthy dogs in the same household. *The Canadian Journal of Veterinary Research.* 70:191–196.

**Germain, P. A.** 2005. CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index) reproducibility. *Revue Méd. Vét.* 156 (7): 382-385.

**Gerosa, R. M.** 2007. *Geriatría Canina* 1ª ed. Editorial Intermédica. Buenos Aires, Argentina.

**Glos, K.** 2008. The efficacy of commercially available veterinary diets recommended for dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology.* 19(5): 280-287.

**Griffies, J. D.** 2004. Topical 0.1% Tacrolimus for the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus and Pemphigus Erythematosus in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*; 40:29-41.

**Griffin, C.E. y DeBoer, D.J.** 1993. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. In *Current Veterinary Dermatology: The Science and Art of Therapy* by [Craig](#)

[E. Griffin](#), [Kenneth W. Kwochka](#), [John M. MacDonald](#). Mosby-Year Book. California USA.

**Hillier, A.** 2002. Definitively diagnosing atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Medicine*. 198-209.

**Inman, A. O.** 2001. Electron Microscopic Observations of Stratum Corneum Intercellular Lipids in Normal and Atopic Dogs. *Vet Pathol*. 38:720–723.

**Lawrence, S. C.** 2003. Spontaneous canine model of atopic dermatitis. *Animal models of human inflammatory skin diseases*. Informa Health Care. U.S.A. pp 353-354.

**Leung, D. Y.** 2001. Atopic dermatitis and the immune system: the role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol.*; 45 (1 Suppl):S13-16.

**López, P. G.** 2006. Indicación de destilado oleico de girasol en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Revista Alergia México*; 53(6):217-225.

**Lund, E. M.** 1999. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 214:1336-1341.

**Marsella, R.** 2005. Calcineurin Inhibitors: A Novel Approach to Canine Atopic Dermatitis. *J Am Anim Hosp Assoc*. 41:92-97.

**McEwan, N. A.** 2002. Tesis de Doctorado en Medicina Veterinaria. University of Glasgow. Glasgow, Escocia.

**Montaño, L. F.** 2008. Respuesta inmune, innata y adaptativa: ¿Son los TLRs el eslabón perdido? *Rev Fac Med UNAM*; 51(2): 60-62.

**Nagata, M.** 1999. Clinical survey of canine dermatoses in Japan. *Journal of the Japanese Veterinary Medical Association*; 52:775-779.

**Nodtvedt, A.** 2006. Canine atopic dermatitis: validation of recorded diagnosis against practice records in 335 insured Swedish dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 48:(8) 1-7.

**Olivry, T.** 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 81: 143-146.

**Palomino, Y. M.** 2001. *Revista Peruana de Dermatología*. 11(2): [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/dermatologia/v11\\_n2/fisio\\_piel.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/dermatologia/v11_n2/fisio_piel.htm)

**Park, S. J.** 2002. Successful treatment of two dogs with allergic dermatitis by anti-allergic peptides (MS-antigen<sup>TM</sup>). *J. Med. Vet. Sci.* 64(1):63-65.

**Peralta, C.** 2005. Inhibidores de la calcineurina en dermatología: Pasado, presente y futuro. *Act Terap Dermatol*; 28: 314-323.

**Plevnik, A.** 2006. Fexofenadine Treatment of Atopic Dogs: Preliminary Clinical Results. *ACTA VET. BRNO*, 75: 549–555.

**Pucheu-Haston, C. M.** 2005. A canine model of cutaneous late-phase reactions: prednisolone inhibition of cellular and cytokine responses. Blackwell Publishing Ltd, *Immunology*; 117:177–187.

**Puigdemont, A.** 2000. Advances in atopic dermatitis diagnosis in dog and cat. *Consulta Difus. Vet.* 8 (72):103-106.

**Rejas, L. J.** 2002. Uso de fármacos en dermatología de pequeños animales. *Consulta de Difusión Veterinaria*. 10 (92):87-97.

**Rejas, L. J.** 2008. Dermatitis Canina por *Malassezia*. *REDVET, Revista electrónica de Veterinaria* 9(5):60-62. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n050508/050809.pdf>

**Scott, D. W.** 1997. Effect of an Omega-3/Omega-6 Fatty Acid-Containing Commercial Lamb and Rice Diet on Pruritus in Atopic Dogs: Results of a Single-Blinded Study. *Can J Vet Re.* 61: 145-153.

**Schwartzman, R.M. y Orkin, M.** 1958. A Comparative Study of Canine and Human Dermatology. *AMA Arch Derm*, 78: 630 - 636.

**Senter, D. A.** 2002. Treatment of canine atopic dermatitis with zafirlukast, a leukotriene-receptor antagonist: a single-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J.* 43:203–206.

**Sischo, W. M.** 1989. Regional distribution of ten common skin diseases in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 195:752-756.

**Souto, M. I.** 2002. Desalergenización de los ácaros del polvo. *BSCP Can Ped*; 26(2): 105-112.

**Vásquez, L. A.** 2002. Dermatitis atópica. *MEDUNAB.* 5 (14): 121-132.  
<http://caribdis.unab.edu.co/pls/portal/docs/PAGE/REVISTAMEDUNAB/NUMEROSANTERIORES/REVISTA514/DERMATITIS%20AT%C3%93PICA.PDF>

**Von Pirquet, C.E.** 1911. Allergy. *Arch Intern Med.* VII(2):259-288.

**Watson, G. T.** 1998. Diet and Skin Disease in Dogs and Cats. *J. Nutr.* 128: 2783S–2789S.

**Willemse, A.** 1985. Allergen specific IgGd antibodies in dogs with atopic dermatitis as determined by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin. exp. Immunol.* 59: 359-363.

**Willemse, T.** 1986. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Pract*, 27, 771-778.

**Willemse, T.** 2000. Allergic skin diseases in dogs. WSAVA, Ámsterdam

**Wollemberg, A.** 2000. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. Allergy. 55 (3): 205-213.

**Young, H. Y.** 2002. Allergens Causing Atopic Diseases in Canine. Journal of Veterinary Science. 3(4): 335-341.

## GLOSARIO

**ALOPECIA:** Ausencia parcial o completa de pelo como consecuencia del envejecimiento normal, de trastornos endocrinos, de reacciones a fármacos, de medicamentos anticancerosos o de enfermedades cutáneas.

**AMPc:** Abreviatura del Adenosin Monofosfato Cíclico.

**ANGIOEDEMA:** Edema localizado en las capas mas profundas de la piel.

**AUTONÓMICA:** Que tiene capacidad para funcionar independientemente sin influencias externas.

**CONJUNTIVITIS:** Inflamación de la conjuntiva producida por infecciones virales o bacterianas, alergia o factores ambientales. Son característicos el enrojecimiento ocular, las secreciones densas, los párpados pegajosos al levantarse y la inflamación indolora.

**ECZEMATOSA:** Dermatitis superficial de causa desconocida. En su primera fase puede ser pruriginoso, eritematoso, papulovesicular, edematoso o exudativo.

**EDEMA:** Acumulación anormal de líquido en el espacio intersticial de los tejidos, como en el saco pericárdico, espacio intrapleural, cavidad peritoneal, o cápsulas articulares.

**ERITEMA:** Enrojecimiento o inflamación de piel o mucosas, que se produce como consecuencia de la dilatación y congestión de los capilares superficiales. La rubefacción nerviosa o las quemaduras solares leves son algunos ejemplos de eritema.

**GMPc:** Abreviatura del Guanosín monofosfato cíclico.

**HABÓN O RONCHA:** Lesión claramente circunscrita, plana o elevada, pruriginosa, blanco-rosácea que blanquea mediante la diascopia, de forma redonda-alargada, resultado de un edema que aparece y desaparece en minutos-horas, siendo característica la elevación de los pelos que lo recubren.

**HIPERHIDROSIS:** Sudoración profusa. A veces va seguida de erupción cutánea.

**HIPERPIGMENTACIÓN:** (melanoderma), aumento de la pigmentación melánica.

**HIPERQUERATOSIS:** Crecimiento exagerado de la capa córnea de la piel.

**HIPOTRICOSIS:** Alopecia parcial con área de menor densidad pilosa.

**LIQUENIFICACIÓN:** Engrosamiento y endurecimiento de la piel, con frecuencia como resultado de la irritación producida por el rascado repetido de una lesión pruriginosa.

**PIODERMA:** Cualquier enfermedad cutánea purulenta.

**QUEILITIS:** Trastorno de los labios caracterizado por inflamación y agrietamiento de la piel.

**URTICARIA:** Erupción cutánea pruriginosa caracterizada por habones transitorios de formas y tamaños variables con márgenes eritematosos bien definidos y centros pálidos, causada por la dilatación capilar en la dermis como consecuencia de la liberación de mediadores vasoactivos.

**XEROSIS:** Piel seca. Epidermis desprovista de humedad o grasa, a menudo caracterizada por un patrón de líneas finas, escamas y prurito. Sus causas son: baños excesivamente frecuentes, baja humedad relativa del aire, disminución de la producción de grasa con el envejecimiento de la piel e ictiosis.