



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA

MONOGRAFÍA

PROPUESTA DE PROTOCOLO TERAPÉUTICO FARMACOLÓGICO PARA DERMATITIS ATÓPICA CANINA

Daniela Valentina Flores Córdova

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESORA GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC CÁCERES
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2022



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA

MONOGRAFÍA

**PROPUESTA DE PROTOCOLO TERAPÉUTICO
FARMACOLÓGICO PARA DERMATITIS ATÓPICA CANINA**

Daniela Valentina Flores Córdova

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

FIRMA

PROFESOR GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC CÁCERES

PROFESOR CORRECTOR: ALICIA VALDÉS OLGUÍN

PROFESOR CORRECTOR: GUSTAVO FARIAS ROLDÁN

SANTIAGO, CHILE
2022

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT.....	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	2
2.1. Definición	2
2.2. Fisiopatología.....	2
2.3. Signología	3
2.4. Epidemiología.....	4
2.5. Diagnóstico	5
2.6. Tratamiento	6
2.7. Enfermedades dermatológicas secundarias	7
3. OBJETIVOS	10
3.1. Objetivo General.....	10
3.2. Objetivos Específicos	10
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
4.1. Materiales.....	11
4.2. Métodos	11
5. RESULTADOS	15
6. DISCUSIÓN	45
7. CONCLUSIÓN.....	49
8. BIBLIOGRAFÍA	51
9. ANEXOS	67

Anexo A. Escala analógica visual del prurito (PVAS).....	67
Anexo B. Índice de extensión y gravedad de la dermatitis atópica canina (CADESI).....	68
Anexo C. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos tópicos para el protocolo terapéutico de DAC.....	69
Anexo D. Cuadro comparativo resumido (n=10), respecto a la selección de tratamientos sistémicos para el protocolo terapéutico de DAC.....	70
Anexo E. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos con anticuerpos monoclonales para el protocolo terapéutico de DAC.....	72
Anexo F. Cuadro comparativo resumido (n=5), respecto a la selección de tratamientos con inmunoterapia para el protocolo terapéutico de DAC.	73
Anexo G. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos de enfermedades secundarias (pioderma superficial) para el protocolo terapéutico de DAC.....	75
Anexo H. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos de enfermedades secundarias (otitis externa) para el protocolo terapéutico de DAC.	76
Anexo I. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos de enfermedades secundarias (dermatitis por <i>Malassezia pachydermatis</i>) para el protocolo terapéutico de DAC.	78

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Presentaciones clínicas para DAC y la signología clínica asociada.	4
Tabla 2. Grado de diseño experimental (GDE). Esquema de clasificación de los manuscritos recolectados, según la calidad del diseño experimental utilizado.	13
Tabla 3. Grado de Evidencia (GE). Esquema de clasificación de los manuscritos recolectados, según evaluación de los tratamientos realizados en pacientes con DAC.	13
Tabla 4. Factor de impacto (FI). Esquema de clasificación de las revistas recolectadas, según la repercusión que ha tenido en la literatura científica.	13
Tabla 5. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=13) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos tópicos para DAC.	15
Tabla 6. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=25) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos sistémicos para DAC (ordenados según fármaco).	18
Tabla 7. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=6) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamiento para DAC mediante Lokivetmab.	23
Tabla 8. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=14) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamiento para DAC mediante inmunoterapia (ordenados según tipo y vía de administración).	25
Tabla 9. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=4) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos no convencionales para DAC.	28
Tabla 10. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=15) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos para infecciones secundarias en DAC: pioderma superficial.	29
Tabla 11. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=13) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos para infecciones secundarias en DAC: otitis externa.	33
Tabla 12. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=6) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos para infecciones secundarias en DAC: Dermatitis por <i>Malassezia pachydermatis</i>	37
Tabla 13. Cuadro resumen de las publicaciones (n=26) acerca de tratamientos sistémicos, según su calificación de calidad de los manuscritos en base al Grado de diseño Experimental (GDE). Expresado en números y porcentajes.	38

Tabla 14. Cuadro resumen de las publicaciones acerca de tratamientos tópicos (n=13), inmunoterapia (n=14), lokivetmab (n=6) y no convencionales (n=4), según su calificación de calidad de los manuscritos en base al Grado de diseño Experimental (GDE).	39
Tabla 15. Cuadro resumen de las publicaciones (n=35) acerca de tratamientos para infecciones secundarias de DAC, según su calificación de calidad de los manuscritos en base al Grado de diseño Experimental (GDE). Expresado en números y porcentajes.	39
Tabla 16. Cuadro resumen de las publicaciones (n=26) acerca de tratamientos sistémicos, según su calificación de la calidad de los manuscritos en base al Grado de Evidencia (GE). Expresado en número y porcentajes.	40
Tabla 17. Cuadro resumen de las publicaciones acerca de tratamientos tópicos (n=13), inmunoterapia (n=14), lokivetmab (n=6) y no convencionales (n=4), según su calificación de la calidad de los manuscritos en base al Grado de Evidencia (GE). Expresado en números y porcentajes.	40
Tabla 18. Cuadro resumen de las publicaciones (n=35) acerca de tratamientos para infecciones secundarias de DAC, según su calificación de la calidad de los manuscritos en base al Grado de Evidencia (GE). Expresado en número y porcentajes.....	40
Tabla 19. Número (N°) y porcentaje (%) de publicaciones que estudiaron cada tratamiento para DAC.	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases de búsqueda y selección de documentos para incluir en los cuadros comparativos.....	15
Figura 2. Propuesta de protocolo terapéutico para la DAC según su presentación clínica. .	42
Figura 3. Detalle de los tratamientos recomendados en la propuesta de protocolo terapéutico para la DAC.	43
Figura 4. Propuesta de protocolo terapéutico para enfermedades secundarias asociadas a la DAC.....	44

RESUMEN

Con el objetivo de generar un protocolo terapéutico para la dermatitis atópica canina (DAC) se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed y ScienceDirect, utilizando palabras claves asociadas al tratamiento de la DAC e infecciones dermatológicas secundarias asociadas (pioderma superficial, otitis externa, dermatitis por levaduras). Mediante el método PRISMA se analizó la bibliografía recolectada de manera sistemática, para obtener las principales opciones terapéuticas. De 449 publicaciones recolectadas, 96 artículos fueron incluidos en esta monografía.

Las publicaciones fueron clasificadas según el grado de diseño experimental (GDE) y de evidencia (GE) y factor de impacto (FI), referencia bibliográfica, tratamiento administrado, metodología (medición de respuesta) y resultado principal de cada estudio.

Finalmente, el tratamiento propuesto para DAC abordó su presentación clínica y enfermedades dermatológicas secundarias, incluyendo fármacos tópicos (aceponato de hidrocortisona) y sistémicos para el inicio de la terapia (glucocorticoides o oclacitinib) o a permanencia (oclacitinib o ciclosporina). En casos específicos, se recomendó complementar con anticuerpos monoclonales (lokivetmab) e inmunoterapia. Se propuso un tratamiento multifacético que permite la combinación de diferentes intervenciones, manteniendo de esta forma, una remisión clínica duradera.

Palabras claves: Dermatitis atópica canina, glucocorticoides, ciclosporina, oclacitinib, lokivetmab, inmunoterapia alérgeno-específica, pioderma superficial, otitis externa, dermatitis por levaduras.

ABSTRACT

In order to generate a therapeutic protocol for canine atopic dermatitis (CAD), an exhaustive literature search was carried out in PubMed and ScienceDirect, using keywords associated with the treatment of CAD and associated secondary dermatologic infections (superficial pyoderma, external otitis, yeast dermatitis). Using the PRISMA method, the collected literature was systematically analyzed to obtain the main therapeutic options. Of the 449 publications collected, 96 articles were included in this monograph.

The publications were graded according to the grade of experimental design (GDE), grade of evidence (GE), impact factor (IF), bibliographic reference, treatment administered, methodology (response measurement) and the main result of each study.

Finally, the proposed treatment for CAD addressed its clinical presentation and secondary dermatologic diseases, including topical (hydrocortisone aceponate) and systemic drugs for initiation of therapy (glucocorticoids or oclacitinib) or permanence (oclacitinib or cyclosporine). In specific cases, it was recommended to complement with monoclonal antibodies (lokivetmab) and immunotherapy. A multifaceted treatment was proposed that allows the combination of different interventions, thus maintaining a long-lasting clinical remission.

Key words: Canine atopic dermatitis, glucocorticoids, cyclosporine, oclacitinib, lokivetmab, allergen-specific immunotherapy, superficial pyoderma, external otitis, yeast dermatitis.

1. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica canina (DAC) es una reacción de hipersensibilidad a antígenos del entorno (alérgenos), que contactan con la piel (Hnilica y Patterson, 2016a). Actualmente, sería la segunda dermatitis alérgica más común en perros, estimándose que aproximadamente un 10 % de los perros entre 1 y 3 años la presenta (Bensignor, 2010 citado en Puigdemont *et al.*, 2013).

La DAC es una enfermedad crónica, determinada genéticamente, en la que se generan anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) que desencadenan la presentación clínica (Halliwell, 2006 citado en Hensel *et al.*, 2015). En un comienzo, suele manifestarse con prurito y eritema cutáneo, afectando principalmente patas, flancos, ingle, axilas, cara y orejas (Hnilica y Patterson, 2016a).

Al ser una patología de carácter multifactorial, suele ser complejo encontrar la causa etiológica de la enfermedad (Nuttall *et al.*, 2013). Para diagnosticar DAC no se utiliza un examen diagnóstico determinado, sino que suele hacerse mediante el descarte de otras enfermedades pruriginosas con exámenes diagnósticos o por el tratamiento de ellas (Hensel *et al.*, 2015). A esta última situación se le asigna el nombre de “tratamiento diagnóstico”.

Con respecto al tratamiento de la DAC, se caracteriza por ser paliativo, utilizando principalmente moduladores de la respuesta inmune, los que se administran a permanencia. (Santoro, 2019).

La patogenia de la DAC no se encuentra determinada en su totalidad, lo que limita las acciones terapéuticas para aquellos animales que la padecen (Santoro *et al.*, 2015). Por otro lado, esta dermatopatía suele estar asociada a contaminaciones secundarias, complejizando aún más los tratamientos (Nuttall *et al.*, 2013; Santoro, 2019).

Debido a lo anterior, se destaca la importancia de investigar de manera sistemática acerca de los tratamientos farmacológicos actuales para esta patología, con la intención de generar un aporte a la dermatología veterinaria; específicamente a la DAC.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Definición

La dermatitis atópica canina (DAC) es una de las causas más comunes de dermatopatías inflamatorias crónicas, definiéndose como una enfermedad alérgica, inflamatoria y pruriginosa, con predisposición genética, asociada a una reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo I) ante alérgenos ambientales (Patel y Forsythe, 2010; Hnilica y Patterson, 2016a).

2.2. Fisiopatología

Actualmente, no se conoce completamente la patogénesis de esta enfermedad y hasta hace unos años se consideraba como única causa de la DAC, una alteración genética del sistema inmunológico; causante de una respuesta anormal ante alérgenos inocuos, llamada teoría de “adentro hacia afuera”. Actualmente, se añade la teoría de “afuera hacia adentro”, que involucra el rol de la barrera epidérmica y que las alteraciones en ella facilitarían el contacto de alérgenos ambientales con células inflamatorias de la epidermis, desencadenando un desequilibrio inmunológico (Olivry *et al.*, 2010; Santoro *et al.*, 2015).

Los animales con predisposición genética, presentarán hipersensibilidad ante alérgenos ambientales, conllevando a un curso de inflamación y daño cutáneo constante (Marsella *et al.*, 2012).

Los alérgenos ambientales, serán capturados por las células de Langerhans ubicadas en la epidermis, las que procesarán el antígeno (Ag) correspondiente. En ganglios linfáticos, los linfocitos T recibirán el Ag procesado, activando la proliferación de linfocitos Th2. Estas células secretarán diversas citoquinas, entre las que destaca la interleuquina-4 (IL-4) que favorece la síntesis de IgE específica para el alérgeno detectado (Patel y Forsythe, 2010; Marsella *et al.*, 2012).

La IgE se considera desencadenante de la presentación clínica, asociando su aumento a DAC (Halliwell, 2006 citado en Hensel *et al.*, 2015). La IgE se une a receptores de membrana de mastocitos y basófilos en dermis, desencadenando la liberación de mediadores inflamatorios

como la histamina (Nuttall *et al.*, 2013). De esta manera, frente a una segunda exposición del alérgeno, la IgE inducirá degranulación en las células a las que se encuentra unida, generando en la piel un aumento de linfocitos, liberación de citoquinas y otros mediadores inflamatorios causantes del cuadro clínico (Marsella *et al.*, 2012).

2.3. Signología

Las lesiones se ubican principalmente en cara, orejas, axilas, flancos, ingle y extremidades en su zona distal. En un inicio, se puede observar prurito con eritema y pápulas, siendo de presentación estacional, no estacional o con agudizaciones en ciertos períodos del año, según los alérgenos implicados o factores ambientales (Olivry *et al.*, 2010).

El prurito se manifiesta con lamido excesivo, mordeduras, rasguños, frotación contra objetos y/o superficies; pudiendo clasificarse según su intensidad en diferentes escalas, como la “Escala analógica visual de prurito (PVAS)” (Rybníček *et al.*, 2009)

De manera secundaria al prurito, se genera el autotraumatismo, que suele acompañarse de cambios cutáneos como tinción salival, alopecia, excoriaciones, hiperpigmentación y liquenificación (Patel y Forsythe, 2010; Hnilica y Patterson, 2016a). Las lesiones dermatológicas, pueden ser categorizadas según su gravedad mediante diversas escalas, destacando el índice de extensión y gravedad de la dermatitis atópica canina (CADESI). Su versión actual (CADESI-04), evalúa eritema (marcador de inflamación aguda), liquenificación (marcador de enfermedad crónica) y excoriación junto con alopecia (marcadores de prurito). Esta escala incluye 20 sitios anatómicos puntuados según la gravedad de las lesiones (ausencia, leve, moderado y severo) (Olivry *et al.*, 2014).

Según el “Grupo de trabajo internacional sobre dermatitis atópica canina” (Olivry *et al.*, 2010), la presentación clínica de un animal con DAC variará según el tiempo que llevan las lesiones (aguda o crónica), gravedad (leve, moderado o grave) y distribución de estas (localizada o diseminada) (Tabla 1).

Tabla 1. Presentaciones clínicas para DAC y la signología clínica asociada.

Presentación clínica	Signos clínicos esperables
Aguda - leve	Placas eritematosas y edematosas, excoriaciones. Se rasca ocasionalmente (prurito leve).
Aguda - moderada/grave	Parches multifocales de edema, eritema, pápulas y excoriaciones. Se rasca casi sin parar todo el cuerpo (prurito intenso)
Crónica - localizada	Lesiones localizadas en un sitio anatómico: alopecia, edema, eritema, excoriaciones y exudación.
Crónica - generalizada	Lesiones en varios sitios anatómicos, crónicas y graves: alopecia autoinducida, eritema, liquenificación, hiperpigmentación y descamación.

Fuente: Olivry *et al.*, (2010).

Debido a que un animal con DAC presenta una alteración dérmica constante, la función de la barrera cutánea puede estar deteriorada, lo que puede facilitar el contacto de alérgenos con células inflamatorias (teoría de “afuera hacia dentro”). La barrera puede ser evaluada indirectamente mediante la medición de pérdida de agua transepidérmica (TEWL), es decir, la medición del “volumen de agua que pasa del interior al exterior del cuerpo a través de las capas epidérmicas superiores” (Conegliani *et al.*, 2012).

En DAC se pueden observar valores de TEWL elevados, en comparación con perros sanos, los que pueden disminuir cuando se produce la remisión clínica en el animal, pudiendo ser un indicador de “mejoría” de la barrera cutánea (Conegliani *et al.*, 2012). Sin embargo, en algunos casos no es posible establecer una asociación significativa entre TEWL y la severidad de la enfermedad (Marsella, 2012).

2.4. Epidemiología

La DAC suele presentarse en perros de seis meses a seis años de edad, ocurriendo la signología inicial entre uno y tres años principalmente; sin una predisposición marcada por género (Olivry *et al.*, 2010; Hnilica y Patterson, 2016a). Se ha observado predisposición racial, sin embargo, esta depende de la genética local. En un estudio realizado en el Hospital

Clínico Veterinario de la Universidad de Chile (sede Facultad), se obtuvo como razas predominantes al Pastor Alemán, Labrador Retriever y Bóxer; siendo predominante el carácter no estacional (Palavicino, 2016).

2.5. Diagnóstico

Con respecto al diagnóstico, este se realiza inicialmente en base al historial médico, a los signos clínicos asociados y al descarte de otras enfermedades pruriginosas. Se recomienda elaborar una lista de diagnósticos diferenciales para luego descartar sistemáticamente los principales diagnósticos diferenciales como: dermatitis alérgica a la picadura de la pulga, alergia alimentaria, ectoparásitos, pioderma superficial y dermatitis por contacto (Patel y Forsythe, 2010; Hnilica y Patterson, 2016a; Palavicino, 2016).

Para diagnosticar DAC se deben considerar factores como signos clínicos y situación de cada animal. Los “criterios de Favrot” entregan una lista de verificación que facilita en diagnóstico:

- a. Inicio de signos antes de los 3 años.
- b. Perro que vive principalmente en interiores.
- c. Prurito sensible a glucocorticoides.
- d. Prurito alesional (cuadro inicial).
- e. Patas delanteras afectadas.
- f. Pabellones auriculares afectados.
- g. Márgenes de las orejas no afectados.
- h. Área dorso-lumbar no afectada.

Se recomienda la utilización de estos criterios, luego del descarte de los principales diagnósticos diferenciales (ectoparásitos e infecciones dermatológicas). Adicionalmente, esta lista no debe ser considerada de forma absoluta, pues en cuadros clínicos iniciales, las lesiones dermatológicas pueden ser leves o estar ausentes. El cumplimiento de cinco criterios permite diferenciar la DAC de otras patologías con prurito crónico con 85 % de sensibilidad y 79 % de especificidad (Favrot *et al.*, 2010).

El diagnóstico puede ser complementado con la realización de “pruebas de alergia”, que permiten evaluar una respuesta de hipersensibilidad inmediata a alérgenos ambientales (Patel y Forsythe, 2010). Estas pruebas pueden ser de tipo serológica o intradérmica, consistiendo la primera en medir la concentración de IgE para determinados alérgenos, con el objetivo de identificar aquellos causantes del cuadro clínico (Deboer y Hillier, 2001 citado en Rueda, 2021). En la prueba intradérmica se busca evaluar la capacidad de degranulación de mastocitos dérmicos expuestos a posibles alérgenos ofensivos (Chanthick *et al.*, 2008 citado en Rueda, 2021).

Cabe destacar, que las pruebas de alergia no aportan un diagnóstico certero, por lo que se deben acompañar de anamnesis y signología clínica, ya que los falsos positivos y negativos son comunes de observar (Hnilica y Patterson, 2016a; Rueda, 2021). La utilidad de estas pruebas se basa principalmente en determinar aquellos alérgenos a los que el animal es sensible, permitiendo realizar un tratamiento posterior como inmunoterapia y medidas de manejo ambiental (Patel y Forsythe, 2010).

2.6. Tratamiento

El tratamiento de la DAC es complejo, ya que involucra una combinación de tratamientos y medidas de manejo para evitar la exposición al alérgeno, prevenir enfermedades dermatológicas secundarias, controlar respuesta inmune exacerbada e inflamación asociada (Patel y Forsythe, 2010).

2.6.1. Tratamiento Tópico: se recomienda realizar baños periódicos (cada 3-7 días) y posterior limpieza de oídos con cerumenolíticos para eliminar alérgenos ambientales y disminuir la carga microbiana alojada en piel y canales auditivos (Hnilica y Patterson, 2016a). En zonas localizadas, se pueden utilizar glucocorticoides tópicos, combinados o no con antimicrobianos (Patel y Forsythe, 2010). El más utilizado es el aceponato de hidrocortisona, el cual se administra en cuadros agudos y crónicos hasta la remisión clínica completa (Olivry *et al.*, 2015).

2.6.2. Tratamiento Sistémico: se utilizan varios fármacos para controlar el prurito en pacientes con DAC; siendo los glucocorticoides orales como prednisona,

prednisolona o metilprednisolona los que han demostrado mayor utilidad en cuadros agudos de DAC (Olivry *et al.*, 2010).

Posteriormente, para mantener y prevenir futuras reagudizaciones, se pueden utilizar inhibidores de calcineurina, como la ciclosporina, la cual es ampliamente utilizada por su acción selectiva sobre linfocitos T (Puigdemont *et al.*, 2013). De igual manera, se destaca el uso de oclacitinib utilizado en perros que cursan con prurito, el cual es un inhibidor de la quinasa Janus (JAK) (Santoro, 2019).

2.6.3. Terapia con anticuerpos monoclonales: se realiza mediante la administración de “Lokivetmab”; un anticuerpo monoclonal que actúa de forma local contra la interleuquina-31 (IL-31), impidiendo que se una a su receptor. Luego de su administración en dosis única, se ha observado una disminución del prurito por hasta ocho semanas; obteniendo resultados similares a la ciclosporina en cuanto al control de la signología clínica de DAC (Moyaert *et al.*, 2017).

2.6.4. Inmunoterapia: la inmunoterapia con alérgenos (IA) consiste en la inyección de alérgenos determinados según la positividad en las pruebas de alergia e historial clínico de cada animal. Suelen administrarse vía subcutánea, sin embargo, también pueden administrarse por vía intralinfática, sublingual u oral (Mueller, 2019). La IA permite generar una respuesta inmune, activando linfocitos T y citoquinas inmunosupresoras; siendo capaz de modificar la patogenia de la enfermedad y mejorar la signología clínica presente. Un aumento en las células T reguladoras FoxP31 e IL-10 y una disminución en la IgE alérgeno-específica se ha visto asociado con una inmunoterapia exitosa (Keppel *et al.*, 2018 citado en Mueller, 2019). Si bien, el período de respuesta es lento, se han observado mejoras significativas en un período de 12 meses (Mueller y Hobi, 2014; Fischer y Mueller, 2019).

2.7. Enfermedades dermatológicas secundarias

Las infecciones bacterianas (pioderma), contaminaciones por levaduras (principalmente, *Malassezia pachydermatis*) y otitis son frecuentes de observar en pacientes con DAC; considerándose factores agravantes de la enfermedad (Patel y Forsythe, 2010; Santoro,

2019). Debido a lo anterior, estas patologías deben ser consideradas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento a realizar.

2.7.1. Pioderma superficial: es una infección bacteriana que afecta a los folículos pilosos y la epidermis adyacente; *Staphylococcus pseudintermedius* es el organismo aislado con más frecuencia en estos casos (Hnilica y Patterson, 2016b). Según un estudio, el 66 % de los perros con DAC podría presentar infecciones bacterianas (Favrot *et al.*, 2010).

Para diagnosticar pioderma superficial, se realiza una citología de pústula por impresión cutánea; observando presencia de neutrófilos y bacterias (cocos). Sin embargo, las bacterias pueden ser difíciles de encontrar, por lo que se recomienda complementar con un cultivo bacteriano para *Staphylococcus sp.* (Hnilica y Patterson, 2016b).

El tratamiento tópico es recomendado para lesiones localizadas o en etapas tempranas de pioderma superficial generalizado (Hillier *et al.*, 2014). Se utilizan principalmente soluciones y/o champús con antisépticos, como clorhexidina. Adicionalmente, los baños no solo actúan en las bacterias, ya que también contribuyen a la eliminación mecánica de costras y desechos en la piel (Borio *et al.*, 2015). La administración de antibióticos sistémicos se recomienda para tratar pioderma generalizada, profunda o recurrente. El antibiótico a utilizar debe seleccionarse en base a un antibiograma que puede ser solicitado junto a los exámenes diagnósticos (Bawja, 2016).

2.7.2. Contaminación por levaduras: *Malassezia pachydermatis* es un habitante comensal de la piel, que frente a un sobrecrecimiento micótico o hipersensibilidad del animal generará manifestación cutánea y ótica (Patel y Forsythe, 2010). Esta contaminación es común en animales con DAC, lo que se ejemplifica en lo observado por Favrot *et al.* (2010); quienes determinaron que el 33 % de los perros atópicos se encuentran infectados por levaduras.

La dermatitis por *malassezia* canina, se diagnostica principalmente en base a los signos clínicos y el crecimiento excesivo de levaduras, observándose en la citología como yemas redondas u ovaladas. Es común observar prurito moderado a intenso,

alopecia regional o generalizada, excoriaciones, eritema y seborrea (Hnilica y Patterson, 2016c).

El tratamiento puede ser tópico y/o sistémico, destacando por su buena respuesta la utilización de champús con miconazol y clorhexidina. Respecto a los fármacos sistémicos, el ketoconazol e itraconazol administrados vía oral, presentan buenos resultados (Negre *et al.*, 2009).

2.7.3. Otitis externa: en la otitis se producirá una inflamación constante del conducto auditivo externo, que aumentará la producción de cerumen, predisponiendo a contaminaciones secundarias de agentes como *Staphylococcus spp.* o *Malassezia spp.* (Bajwa, 2019). La otitis externa suele estar asociada a DAC; llegando a registros del 50 % de perros afectados (Favrot *et al.*, 2010).

En la otitis externa se puede observar un conducto auditivo externo con hiperemia, ulceración, secreción ceruminosa o supurativa. En el pabellón auricular se puede observar alopecia, excoriación, formación de costras, eritema e hiperpigmentación (Bajwa, 2019).

Debido a que la otitis externa es multifactorial, para su tratamiento se utilizan frecuentemente fármacos óticos con propiedades antibacterianas, antifúngicas y antiinflamatorias. Sin embargo, se recomienda que la elección del tratamiento se base en los resultados del examen otoscópico, de la citología y/o del cultivo de exudados del canal auditivo (Miller *et al.*, 2013 citado en Blake *et al.*, 2017).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

- Proponer un protocolo terapéutico para dermatitis atópica canina (DAC), considerando su presentación clínica.

3.2. Objetivos Específicos

- Analizar los diversos fármacos para DAC considerando dosis, ritmo horario, efectos adversos, disponibilidad en el mercado y facilidad de administración por parte del tutor.
- Proponer un esquema de terapia farmacológica para DAC e enfermedades dermatológicas secundarias asociadas; considerando seguridad y eficacia de fármacos disponibles.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Materiales

Para desarrollar la monografía se realizó una búsqueda detallada, utilizando bibliografía de publicaciones en revistas periódicas que refieran al tema. La literatura seleccionada tuvo como máximo 10 años de antigüedad, con excepción de aquella bibliografía que otorgó antecedentes relevantes que no hayan sido actualizados.

4.2. Métodos

La estructuración de esta monografía se realizó en base a los objetivos específicos señalados. Se efectuó una búsqueda a través de las bases de datos PubMed y ScienceDirect, utilizando palabras claves referentes al tratamiento de DAC o de sus enfermedades dermatológicas secundarias, junto con el conector “AND”. Se obtuvieron las siguientes combinaciones:

- *(canine atopic dermatitis) AND (treatment).*
- *(atopic dermatitis) AND (treatment) AND (dogs).*
- *(canine atopic dermatitis) AND (therapies).*
- *Treatment of canine atopic dermatitis.*
- *(canine atopic dermatitis) AND (superficial pioderma).*
- *(canine atopic dermatitis) AND (Malassezia pachydermatis).*
- *(canine atopic dermatitis) AND (external otitis).*
- *(treatment) AND (superficial pioderma).*
- *(treatment) AND (Malassezia pachydermatis).*

Para desarrollar el objetivo específico 1, se realizó una recopilación, revisión y análisis de bibliografía que evaluó el tratamiento farmacológico de DAC o de sus enfermedades secundarias; en base a la dosis, ritmo horario, efectos adversos, disponibilidad en el mercado y facilidad de administración por parte del tutor.

El proceso de selección se realizó siguiendo las recomendaciones del método PRISMA “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (Page *et al.*, 2021). Se seleccionaron artículos correspondientes a revistas científicas, excluyendo aquellas publicaciones con ausencia de una investigación u objeto de estudio, resultados desfavorables

o no significativos, tratamientos no ajustables para DAC o sus enfermedades dermatológicas secundarias, ausencia de animales o que abordaron el tema desde perros sanos u otras especies.

Previamente a la aplicación de los criterios mencionados, se aplicaron “criterios de antigüedad”; que significó excluir los artículos previos al año 2011, a excepción de aquellos que fueron considerados relevantes y/o con información no actualizada hasta la fecha. Para el caso de los estudios referentes a enfermedades secundarias, este criterio se aplicó para artículos previos al año 2000.

Los artículos seleccionados fueron organizados en cuadros comparativos ordenados según el año de publicación de cada estudio, para posteriormente, clasificarse según el grado de diseño experimental (GDE) y el grado de evidencia (GE), en base a un sistema modificado de calificación de manuscritos publicado por “Centre for Evidence-Based Medicine” (2009) (Tabla 2 y 3).

Adicionalmente, las publicaciones recolectadas fueron clasificadas según el factor de impacto (FI) de la revista de origen, es decir, el número de citas hasta el año actual, referidas a los artículos publicados por la revista durante los dos años anteriores, dividido por el número total de artículos académicos citables publicados, en esos mismos dos años (Garfield, 1994 citado en Orbay *et al.*, 2020). Lo anterior, fue representado en cuartiles recuperados de la base de datos “SCImago Journal & Country Rank” (Tabla 4), de esta manera, el cuartil uno (Q1) corresponde al 25 % de revistas con mayor impacto (Orbay *et al.*, 2020; SCImago, s.f.).

Para cada estudio incluido en los cuadros comparativos, se registraron los siguientes datos: referencia bibliográfica de cada publicación, duración del estudio, tratamiento administrado, medición de respuesta, resultado principal, GDE, GE y FI.

Tabla 2. Grado de diseño experimental (GDE). Esquema de clasificación de los manuscritos recolectados, según la calidad del diseño experimental utilizado.

GDE	Categoría de estudios para DAC
I	Ensayos clínicos prospectivos, aleatorios, controlados y doble ciego
II	Ensayos clínicos prospectivos
III	Casos clínicos retrospectivos; n>10 y caso control.
IV	Casos clínicos retrospectivos; n<10.
V	Caso clínico reportado; opinión de expertos.

Fuente: modificado según el sistema de calificación publicado por Centre for Evidence-Based Medicine, 2009.

Tabla 3. Grado de Evidencia (GE). Esquema de clasificación de los manuscritos recolectados, según evaluación de los tratamientos realizados en pacientes con DAC.

GE	Medición de respuesta al tratamiento para DAC
A	Clasificación de prurito, score de lesiones dermatológicas y pérdida de agua transepidérmica (TEWL)/ citología y/o cultivo (con antibiograma).
B	Clasificación de prurito y/o lesiones dermatológicas.
C	Mediciones subjetivas de signos clínicos sin escala de puntuación.
*	Evaluación de otras variables (diferentes a la respuesta clínica).

Fuente: modificado según el sistema de calificación publicado por Centre for Evidence-Based Medicine, 2009.

Tabla 4. Factor de impacto (FI). Esquema de clasificación de las revistas recolectadas, según la repercusión que ha tenido en la literatura científica.

FI	Cuartiles (Q)
Q1	0 - 25 %
Q2	25 - 50 %
Q3	50 - 75 %
Q4	75 - 100 %
*	Revista no indexada para el año de publicación.

Fuente: Orbay *et al.* (2020).

Finalmente, para cumplir con el objetivo específico 2 se analizó la información recopilada de manera crítica, creando un protocolo terapéutico para DAC, que incluyó aquellos fármacos que demostraron su seguridad y eficacia. Los tratamientos seleccionados corresponden a fármacos disponibles internacionalmente, y se destacaron con un signo de “estrella” aquellos catalogados como “no disponibles en Chile”.

Se desarrolló un esquema que otorga diferentes opciones de tratamiento ante un paciente con DAC, incluyendo aquellas enfermedades dermatológicas secundarias (pioderma superficial, dermatitis por *M. pachydermatis* y otitis externa). Este protocolo se presenta en formato de un diagrama y tabla resumen, para facilitar su interpretación.

5. RESULTADOS

De las búsquedas realizadas a través de las plataformas PubMed y ScienceDirect se obtuvieron 449 publicaciones totales, los que fueron sometidos al diagrama de flujo PRISMA (Page *et al.*, 2021). De los cuales, 96 artículos fueron considerados para la inclusión de esta monografía (Figura 1).

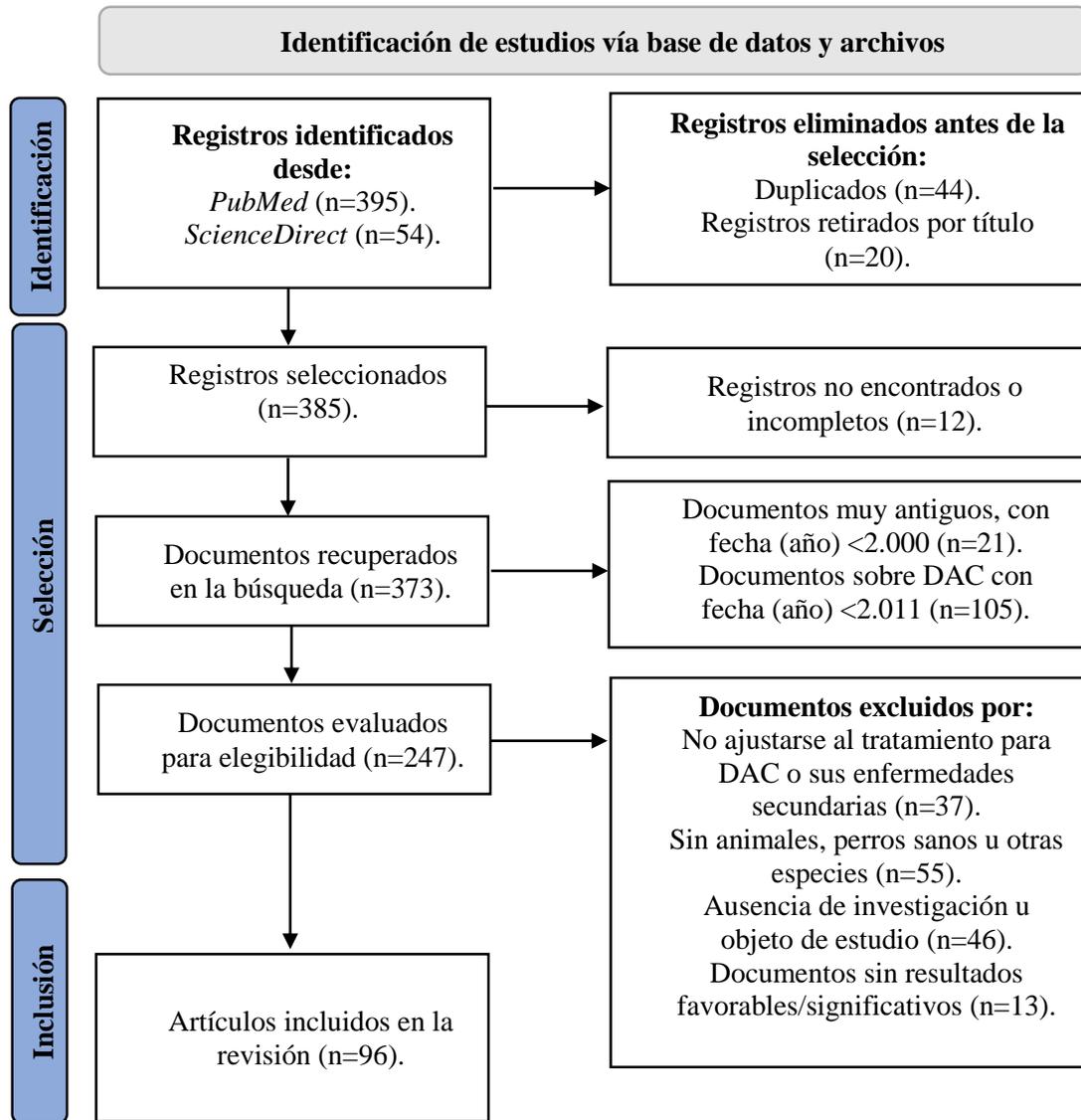


Figura 1. Fases de búsqueda y selección de documentos para incluir en los cuadros comparativos.

Fuente: modificado del diagrama de flujo del método PRISMA (Page *et al.*, 2021).

Los artículos incluidos fueron distribuidos en cuadros comparativos; cinco correspondientes a los tratamientos para DAC (tópicos, sistémicos, anticuerpos monoclonales, inmunoterapia y tratamientos no convencionales), y tres para las enfermedades dermatológicas secundarias (pioderma superficial, otitis externa y dermatitis por *M. pachydermatis*). Se obtuvo un total de ocho cuadros comparativos.

Tabla 5. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=13) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos tópicos para DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Fujimura <i>et al.</i> , 2011.	12 semanas.	Complejo lipídico cutáneo tópico (ALLERDERM®): pipeta, 2 veces/semana por 12 semanas en lesiones (complementario).	Índice de extensión y gravedad de la dermatitis atópica canina (CADESI) en semana 0, 6 y 12. 8 perros con DAC crónica.	Reducción significativa (26,0%) en CADESI. Liquenificación no se redujo significativamente.	II	B	Q2
Tretter y Mueller, 2011.	8 semanas	Aceites esenciales y ácidos grasos insaturados en <i>spot-on</i> o <i>spray</i> cada 7 días durante 8 semanas.	CADESI, escala de prurito, pérdida de agua transepidérmica (TEWL), antes y después del tratamiento. 7 perros con DAC y 6 sanos.	CADESI y prurito disminuyeron con el <i>spot-on</i> y <i>spray</i> . TEWL disminuyó en la espalda con el aerosol, pero no en el abdomen.	II	B	Q1
Popa, 2011.	3 semanas	Emulsión tópica (ceramidas, ácidos grasos libres (AGL) y colesterol): cada 3 días, 6 veces.	Citología (cintas) y análisis de lípidos libres y unido a proteínas (colesterol, ácidos grasos, ceramidas) inicio y final. 5 perros con DAC y 5 Beagles sanos.	Mejora significativa de la biosíntesis de lípidos de los queratinocitos, permitiendo una barrera epidérmica más estrecha.	II	*	Q2

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Nam <i>et al.</i> , 2012	28 días	Aerosol de aceponato de hidrocortisona al 0.0584% 1 vez al día por 7 o 14 días.	CADESI, escala analógica visual del prurito (PVAS), pérdida de agua transepidérmica (TEWL) día 0 y 14. 21 perros con DAC.	15 perros redujeron CADESI $\geq 50\%$. Se observaron reducciones en TEWL $\geq 50\%$ en 13 perros.	II	A	Q2
Jung <i>et al.</i> , 2013.	4 semanas	Crema hidratante (ceramidas): cada 24 h, en todo el cuerpo (excepto en patas y cara).	Día 0, 14 y 28: TEWL, prurito (PICAD) y CADESI. Biopsia cutánea los días 0 y 28 (5 perros). 20 perros con DAC leve a moderada.	TEWL, PICAD y CADESI disminuyeron e hidratación aumentó. Barrera cutánea de los cinco perros se restauró parcialmente.	II	A	Q2
Puigdemont <i>et al.</i> , 2013.	6 semanas	Ciclosporina A tópica: cada 12 horas en lesión focalizada.	Antes y 21 y 45 días. 32 perros con DAC moderado a severo (17/32).	Respuesta a las 3 semanas. El 87,5% redujo el prurito $\leq 50\%$.	I	B	Q1
Blaskovic <i>et al.</i> , 2014.	8 semanas	Pomada con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y aceites esenciales: en cuello dorsal una vez a la semana.	CADESI y puntuaciones de prurito al inicio y final. 48 perros con DAC.	Mejora $\leq 50\%$ en CADESI y puntuaciones de prurito. Sin reacciones adversas.	I	B	Q1
Fujimura y Ishimaru, 2014.	3 semanas	Aerosol de aceponato de hidrocortisona al 0,00584%: cada 24 h por tres semanas (grupo I) o cada 24 h por 3 días, seguido de 4 días sin tratamiento, por 3 semanas.	Cortisol en suero, linfocitos T CCR4 + CD4 +. CADESI (antes y después). 16 perros con DAC.	CADESI mostró una reducción significativa. El nivel de cortisol sólo en el grupo I mostró disminución del 36,0% y una supresión significativa.	II	B	*

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Lourenço <i>et al.</i> , 2016.	180 días	Aerosol de aceponato de hidrocortisona al 0,0584% por 2 días consecutivos a la semana (hasta remisión).	CADESI, cada 2 semanas por 45 días, luego mensual. 41 perros con DAC.	El tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor. Terapia eficaz y bien tolerada, sin efectos adversos.	I	B	Q1
Bensignor y Fabriès, 2018.	28 días	Espuma A (Douxo Calm® Mousse) o B (ATOP 7® Mousse). 2 veces a la semana por 2 semanas (1-2 bombas).	Lesiones (CADLI), prurito (PVAS) y encuesta tutor a las 2 semanas. 8 perros con DAC leve o moderado.	Mejoras significativas en CADLI y PVAS de 37,5% y 26,09%, respectivamente (promedio de ambas espumas).	II	B	Q1
Marsella <i>et al.</i> , 2019.	21 días	Inhibidor tópico del transportador de membrana endocannabinoide (Gel 1% - WOL067-531): 2 mg /cm2 en el área inguinal.	CADESI y prurito por cámaras (PVAS) antes y 6 h después. 19 perros Beagle con DAC.	WOL067-531 minimizó los brotes alérgicos y el prurito	I	B	Q1
Marsella <i>et al.</i> , 2020a	8 semanas	Atopivet® Spot-on (0,5% esfingolípidos y 0,5% GAGs. 1 gota en cada área (pipeta monodosis de 2 mL por perro). 2 veces/semana.	Dermatitis (CADESI), prurito (PVAS y cámara). TEWL. Perfil bioquímico y hemograma. 12 perros Beagle con DAC.	Atopivet® reduce el prurito, sin efectos secundarios a corto plazo. No aumentaron ceramidas, pero si los niveles cutáneos de ácidos grasos poliinsaturados.	I	A	Q1
Santoro <i>et al.</i> , 2021.	42 días	Aerosol (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>L. reuteri</i> destruidos por calor). Zona ventral cada 24 h durante 28 días.	Lesiones (CADESI; por zona) y prurito (PVAS): día 0, 14, 28 y 42. Microbiota día 0 y 28. Encuesta tutor. 10 perros con DAC leve.	Reducción significativa en PVAS (4,9 a 2,5) y CADESI (16,5 a 6,5) en D42. Sin cambios en microbiota. Fácil aplicación (encuesta).	II	B	*Q1

Tabla 6. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=25) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos sistémicos para DAC (ordenados según fármaco).

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Taszkun, 2010.	6 semanas	Ciclosporina (CsA): oral, 5 mg/kg/día. Prednisona (P): oral, 0,5 mg /kg/día. Según evolución disminuyó a días alternos y luego dos por semana.	CADESI en 5 regiones corporales, día 28 y 56. 40 perros con DAC.	CADESI disminuyó en un 82,26% (P) y 83% (CsA), después del tratamiento.	II	B	Q3
Kovalik <i>et al.</i> , 2011a.	42 días	Ciclosporina A humana (CsA): 5 mg/kg/día o prednisona (Pred): 1 mg/kg/día por 7 días y luego cada 2 días.	CADESI y escala de prurito. Día 0, 14, 28 y 42. 20 perros con DAC. Perfil hematológico y bioquímico.	Reducción $\geq 50\%$ en CADESI en el 84,6% (CsA) y el 100% (Pred) y en prurito el 76,9% (CsA) y 85,7% (Pred).	I	B	Q2
Kovalik <i>et al.</i> , 2011b.	42 días	Ciclosporina (CsA): 5 mg/kg una vez al día.	CADESI, escala de prurito, glucosa, fructosamina e insulina día 0 y 42. 16 perros con DAC.	Fructosamina sérica fue mayor (227,5 a 246,5 μmol), glucosa plasmática fue más alta e insulina más baja. CsA produjo alteraciones en la homeostasis de la glucosa.	II	B	Q1
Nuttall <i>et al.</i> , 2012.	84 días	Ciclosporina (Ca): 5 mg/kg/día. Aerosol hidrocortisona 0,0584% (HCA): 2 pulverizaciones/100 cm ² de piel afectada/día.	Lesiones (CADESI), escala de prurito y encuesta tutor. Cada 28 días. 45 perros con DAC.	Reducciones similares $\geq 50\%$ (HCA y Ca) en CADESI y prurito a los 0, 28, 56 y 84 días. Efectos adversos leves sólo en 6/21 del grupo Ca.	II	B	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Kovalik <i>et al.</i> , 2012a.	6 semanas	Ciclosporina: 5 mg/kg/día	Calcio (orina, sérico, plasma), 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D. CADESI. Escala de prurito antes y al final. 16 perros con DAC.	CADESI y prurito disminuyeron satisfactoriamente en todos los perros al final del estudio. Ciclosporina tiene un impacto mínimo sobre el metabolismo del calcio.	II	B	Q1
Dip <i>et al.</i> , 2013.	28 días	Ciclosporina A: 5 mg/kg/día. Prednisolona: 1 mg/kg/día por 7 días, luego cada 2 días por 14 días. Ciclosporina sola o con prednisolona.	CADESI, patología clínica, escala de prurito (EVA), cada 3-4 días. 48 perros con DAC.	Mejoría rápida de prurito en aplicación simultánea (72.8% versus 24,7% en día 14). CADESI mejoró en ambos grupos el día 14.	II	B	Q1
Little <i>et al.</i> , 2015.	12 semanas	Ciclosporina oral (3,2 a 6,6 mg/kg cada 24 h) durante 12 semanas o oclacitinib oral (0,4 a 0,6 mg/kg cada 12 h durante 14 días, luego cada 24 h).	Prurito (EVA) y CADESI). 226 perros con DAC.	Reducción de prurito al 61,0% con oclacitinib y 61,5% con ciclosporina . Más reacciones adversas con ciclosporina y mayor tiempo de respuesta.	II	B	Q1
Zajac <i>et al.</i> , 2015.	4 semanas	Ciclosporina A: 5 mg / kg, oral	CADESI, TEWL cada 1 semana. 10 perros con DAC.	CADESI disminuyó desde la semana 2. TEWL disminuyó en: abdominal, interdigital, En semana 2: axilar e inguinal.	II	B	Q2
Beccati <i>et al.</i> , 2016.	90 días	Ciclosporina: 5 mg/kg/día.	CD4/CD8 y células T reguladoras, escala de lesiones dermatológicas (CADLI) y de prurito (EVA), día 0, 30 y 90. 10 con DAC, 10 sanos, 10 bulldog inglés (sanos).	Mejoría clínica en DAC; sin diferencias significativas en variables. EVA (7,2 a 2,2,) y CADLI (96,9 a 42,6).	II	B	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Fujimura <i>et al.</i> , 2016.	1 año y 8 meses	Ciclosporina (2,5-5,5 mg/kg): 1 vez al día por 2 meses, luego cada 2 días por 1 mes y luego dos veces por semana. Suspensión: cuando reaparecieron los signos clínicos o tratamiento sin efecto.	CADESI antes y después del tratamiento. 8 perros con DAC	Ningún perro mostró una remisión completa, tres perros mostraron una remisión parcial y cinco perros no mostraron ningún efecto.	II	B	Q2
Müller <i>et al.</i> , 2016.	12 semanas	Ciclosporina : dosis se redujo al 25%, si lesiones disminuían al 25%. Con ácidos grasos (AG) : omega-3, oral, por 12 semanas.	CADESI, escala de prurito y encuesta tutor cada 4 semanas. 30 perros con DAC y ciclosporina.	AG disminuyeron dosis de ciclosporina de 4,1 mg a 2,6 mg. El prurito se controló mejor. Efectos adversos leves.	I	B	Q1
McFadden <i>et al.</i> , 2017.	24 semanas	Ciclosporina (CsA) : se redujo dosis desde días alternos a semanal o glucocorticoide (GC) : dosis reducida en un 50%. Con administración de zinc elemental (1,6 mg/kg), oral, cada 24 h.	CADLI y prurito (PVAS), semanas 8,12, 20 y 24. 36 perros con DAC y CsA o glucocorticoides GC.	CsA : CADLI de 11,9 a 6,0 (44%). GC : CADLI de 10,9 a 5,0 y VAS de 7,4 a 3,2 (55%). Infección cutánea (78%).	I	B	Q1
Moyaert <i>et al.</i> , 2017.	3 meses	Ciclosporina : 5 mg/kg/día o Lokivetmab : 1-3,3 mg/kg/mes	Prurito (PVAS) y CADESI. 274 perros con DAC	<u>El día 28</u> . PVAS: Lokivetmab (51,90%) frente a ciclosporina (43,72%). En CADESI: Lokivetmab (54,17) frente a ciclosporina (56,86%).	II	B	Q1
White <i>et al.</i> , 2018.	28 días	Ciclosporina : 5 mg/kg/día, oral.	CADESI y biopsias de piel, los días 0, 14 y 28. Citoquinas cutáneas y marcadores de función de barrera (RT-PCR). 14 Beagles (7 con CsA).	CADESI disminuyó significativamente el día 28. Ningún efecto significativo sobre el medio inmunológico o los marcadores de barrera.	II	B	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Widmer <i>et al.</i> , 2018.	3 meses	Ciclosporina (5 mg/kg/día por 1 mes) y luego prednisona (0,75 mg/kg por 1 mes), con un mes entre tratamientos.	Muestras de microbiota (hisopo) en abdomen y el pabellón auricular antes, durante y después (6 veces durante 7 meses). 6 perros Beagle maltés con DAC.	La ciclosporina y la prednisona en las dosis utilizadas no afectan la microbiota cutánea canina de manera detectable.	II	*	Q1
Marsella <i>et al.</i> , 2020b.	4 semanas	Ciclosporina : 5 mg/kg SID (28 días). Oclacitinib : 0,5 mg/kg BID (14 días), luego SID (14 días). Lokivetmab : una vez por vía subcutánea 2 mg/kg. Prednisona (0,5 mg/kg): BID por 14 días, luego SID por 14 días, luego cada 48 h por 14 días.	CADESI, prurito (PVAS y cámaras), piel (TEWL e hidratación). 19 perros Beagle con DAC.	Oclacitinib, lokivetmab y prednisona acción más rápida (2 semanas) que ciclosporina. Lokivetmab previno los brotes. Prednisona no efectiva en días alternos.	I	A	Q1
Cosgrove <i>et al.</i> , 2013.	126 días	Oclacitinib : 0,4-0,6 mg/kg cada 12 h por 14 días, luego cada 24 h por 112 días	Purito (EVA) los días 0, 1, 2, 7, 14, 28, 56, 84 y 112. CADESI-02 los días 0, 14, 28, 56, 84 y 112. 299 perros con DAC.	Oclacitinib: control rápido, eficaz y seguro, con una mejora sustancial en EVA y CADESI (48,4% entre los días 14 y 28).	I	B	Q1
Cosgrove <i>et al.</i> , 2015.	644 días	Oclacitinib : 0,4 a 0,6 mg/kg cada 12 h por 14 días, luego cada 24 h por 630 días máximo.	Prurito y dermatitis (EVA modificada). Encuesta tutor cada 90 días. 247 perros con DAC.	Reducción $\geq 50\%$ hasta el día 90 fue del 63,9% en prurito y del 66,4% para la dermatitis.	II	B	Q1
Marsella y Ahrens, 2018.	28 días	Oclacitinib : oral a 0,4-0,6 mg/kg cada 12 h por dos semanas. Luego, cada 24 h.	TEWL e IgE sérica (día 0 y 28) y brote dermatológico (6 y 24 h después). 10 y 8 Beagles con DAC.	Aumentó significativamente el tiempo para desarrollar reacciones cutáneas. 4 de 5 perros no desarrollaron reacciones cutáneas.	II	B	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Takahashi <i>et al.</i> , 2020.	28 días.	Oclacitinib (0,4-0,6 mg/kg) cada 12 h por 14 días, luego cada 24 h por 14 días y aceponato de hidrocortisona 0,0584% (AH) una al día por 7 días, luego cada dos días.	CADESI y prurito (PVAS) cada 7 días. Análisis de sangre y orina cada 14 días. 18 perros con DAC.	La reducción media con AH fue significativamente mayor PVAS y CADESI en D21 (59,9% versus 27,6%) y D28 (56,0% versus 30,5%).	I	B	Q1
Saevik <i>et al.</i> , 2004.	12 semanas	Prednisolona : 5 mg/día (cambio de dosis según prurito) y ácidos grasos : n-6 (10,8 a 53,6 mg) y n-3 (0,6–3 mg), 1-3 comprimidos según peso vivo.	Clasificación de lesiones día 0, 42 y 84. Prurito (PVAS) diario por tutor, citología. 60 perros con DAC.	Día 64 a 84 disminución de dosis de prednisolona fue estadísticamente significativa.	I	B	Q1
Schmidt <i>et al.</i> , 2010.	56 días	Metil-prednisolona (Mp) : 0,4 mg/ kg/día (ajuste según prurito) y Phytopica® (hierbas chinas): 200 mg/kg/día.	CADESI y prurito (PVAS), día 0, 28 y 56. 22 perros con DAC.	La dosis acumulada de Mp y PVAS fueron más bajas con Phytopica® . Efectos adversos (3 perros).	I	B	Q1
Kovalik <i>et al.</i> , 2012b.	42 días	Prednisolona (Pred) : 1 mg / kg cada 24 h por 7 días, luego cada 48 h por 35 días.	CADESI y escala de prurito, glucosa, insulina, fructosamina, día 0 y 42. 16 perros con DAC.	Insulina en suero fueron significativamente más altas con Pred (alteraciones leves).	II	B	Q1
Kovalik <i>et al.</i> , 2012c.	6 semanas	Prednisolona (Pred) : 1 mg / kg cada 48 h por 1 semana, luego cada 24 h por 5 semanas.	Calcio (orina, suero, plasma), fosfato, vitamina D y hormona paratiroidea. CADESI y escala de prurito en día 0 y semana 6. 16 perros con DAC.	CADESI y prurito, disminuyó en todos los perros después del tratamiento. Pred tuvo un impacto mínimo sobre el metabolismo del calcio.	II	B	Q1
Eichenseer <i>et al.</i> , 2013.	42 días	Dimetinden (Dm) : 0,5 mg o clorfeniramina con hidroxicina (C+H) : 0,35 mg y 10,45 mg. Todos cada 10 kg de peso, cada 12 h por 14 días.	CADESI y escala de prurito cada 14 días. 19 perros con DAC.	10/17 mejoraron 25% en prurito con C+H, 12/18 con Dm. CADESI solo mejoró en C+H. Puede ser necesario un tratamiento adicional.	I	B	Q2

Tabla 7. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=6) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamiento para DAC mediante Lokivetmab.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Michels <i>et al.</i> , 2016a.	56 días	Lokivetmab: 0,125, 0,5 o 2,0 mg / kg (dosis única).	CADESI (día 0, 7, 14, 28, 42 y 56). Prurito (EVA; día 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56). 211 perros con DAC crónica.	Dosis de 2 mg/kg: mayor reducción en prurito (días 1-49) y CADESI (días 7-56).	I	B	Q1
Michels <i>et al.</i> , 2016b.	42 días	Lokivetmab: 1,0-3,3 mg / kg días 0 y 28.	Sangre y orina (patología clínica) inmunogenicidad (días 0, 28 y 42). 245 perros con DAC.	El tratamiento fue seguro. Inmunogenicidad inducida en el 2,5% de los perros.	I	*	Q1
Szczepanik <i>et al.</i> , 2019.	12 semanas	Lokivetmab: cada 4 semanas (3 veces). 1 y 1,76 mg / kg (subcutáneo).	CADESI, prurito (NPS) y TEWL. Inicio, semana 4, 8 y 12. 10 perros con DAC.	TEWL disminuyó significativamente en abdomen, zona interdigital, axila e ingle, pero no en tórax. Efecto sobre NPS a los 49 días y CADESI a las 8 semanas.	II	B	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Tamamoto <i>et al.</i> , 2019.	718 días	Lokivetmab: 1 mg/kg cada 4 semanas.o 2 mg/kg cada 4 a 8 semanas.	Tiempo de respuesta ante un brote. 21 perros con DAC.	63 días de remisión clínica. ¼ de los perros no presentó un brote durante al menos un año.	II	C	Q1
Szczepanik <i>et al.</i> , 2020.	12 semanas	Lokivetmab: ≤10 kg (10 - 20 mg), 20 - 30 kg (30 - 40 mg respectivamente). 3 veces cada 4 semanas.	CADESI y prurito (EVA) en inicio y 4, 8, 12 semanas. 89 perros con DAC.	CADESI y EVA disminuyeron en 4 semanas de 40,48 a 20,31 y de 7,42 a 2,48, manteniendo valores reducidos.	II	B	Q2
Bensignor y Videmont, 2021.	38 días	Lokivetmab: 1,34 mg/kg en grupo A o 1,28 mg/kg en grupo B con un champú y pipeta (<i>spot-on</i>) semanal (24 h de diferencia).	Prurito (PVAS) y lesiones (CADLI) día 0, 17 y 31 (hasta recaída). 30 perros con DAC.	Puntuaciones mejores en grupo B después de 17 días (PVAS), 31 días (CADLI) y una remisión más duradera.	II	B	*Q1

Tabla 8. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=14) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamiento para DAC mediante inmunoterapia (ordenados según tipo y vía de administración).

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Hobi y Mueller, 2014.	12 meses	Inmunoterapia rápida: 0,2 a 1 ml (dosis subcutánea creciente) cada 1 h por 4 h (primer día), luego, 1 ml cada 3 semanas.	Prueba de alergia (PA) inicial. CADESI y escala de prurito al inicio y 12 meses. 20 perros con DAC.	La respuesta clínica fue de buena a excelente en el 70% a los 12 meses. Escasos efectos adversos (n=1).	II	B	Q3
Plant y, Neradilek, 2016.	3 años	Inmunoterapia regional específica (RESPIT®): mezclas de extractos alérgicos. Inyección subcutánea, semanal.	Lesiones (LSI) y prurito (PVAS). Evaluación día 0 y 270. 286 perros con DAC (103 evaluados).	Respuesta excelente (19%), buena (38%), regular (25%) y mala (18%) de los perros.	IV	B	Q1
Wagner <i>et al.</i> , 2017.	8 semanas – 18 semanas	Inmunoterapia con oligodesoxinucleótidos de citosina-fosfato-guanina + nanopartículas de gelatina: 75 µg cada 2 semanas (subcutáneo).	CADESI y escala de prurito. IL-10 e IL-4 semana 0, 8 y 18. 18 perros con DAC.	Mejora clínica comparable con inmunoterapia alérgeno específico.	II	B	Q2
González <i>et al.</i> , 2018	10 meses	Inmunoterapia alternativa: alergoides polimerizados con manano no oxidado (PM), subcutáneo. 0,2 ml (día 1), 0,5 ml (día 8), 0,5 ml (al mes).	Prurito (PVAS) y puntuación de medicación luego de cada inyección. 16 perros con DAC.	PVAS disminuyó de 0,6 a 0,2 (67%) los primeros tres meses. Cada perro mejoró >60%. Sin efectos adversos importantes.	II	B	Q1
Kawano y Mizuno, 2017.	120 días	Inmunoterapia específica subcutánea: proteína recombinante Der f2-pululano (Allermune HDM): concentración creciente (0,1-10 Ig).	Lesiones (CADLI) y prurito (PVAS) al día 0, 60 y 120. 15 perros con DAC positivos a <i>Dermatophagoides farinae</i> (D.f.).	CADLI disminuyó a los 120 días de 21,9 a 9,7 y PVAS de 7,2 a 3,1.	II	B	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Olivry <i>et al.</i> , 2017.	25 semanas	Inmunoterapia específica subcutánea (SCIT) con alérgenos Der f2 y pululano: 6 inyecciones/semana (0,1-10,0 µg), luego 4/mes (10 µg).	Reactividad intradérmica, citoquinas (inicio y final). IgE específica (cada 4 semanas). 8 perros Beagle/ Maltés con DAC (6 tratados).	Perros tratados con SCI: T signos desaparecieron en 5 de 6 perros (83%) y se redujo en 1 de 6 (17%)	I	*	Q1
Fischer <i>et al.</i> , 2018.	42 días	Inmunoterapia específica subcutánea recombinante (basada en Der f2): dosis crecientes, una vez a la semana por 6 semanas.	PA inicial, CADESI, prurito (PVAS) y puntuaciones de medicación los días 0 y 42. 15 perros con DAC (sensibles a <i>D.f.</i>)	Día 0-42: CADESI (35 a 8), PVAS (6 a 3) y medicación (15 a 5). 4 perros tuvieron reducción >50% en las tres puntuaciones, 5 buenos y 4 regulares.	II	B	Q1
Han <i>et al.</i> , 2019.	2011 - 2017.	Inmunoterapia específica subcutánea: dosis creciente por 22 días hasta 1 ml, luego 1 ml cada 1 semana (3), cada 2 semanas (3) y cada 3 semanas (continua).	Prurito y gravedad de lesión a los 3 y 9 meses, luego cada 8 meses. 108 pruebas de alergia intradérmica, 25 serológicos e inmunoterapia en 37 perros.	El resultado se consideró excelente en el 20% de los perros, bueno en el 15%, modesto en el 18% y fallido en el 47%.	III	B	Q2
Fischer <i>et al.</i> , 2020.	83 días	Inmunoterapia específica: subcutánea (SCIT; 0,05 – 1 ml), intralinfática (ILIT; 0,2 ml) cada 4 semanas o sublingual (SLIT): 2 veces al día.	Prurito (PVAS), CADESI, puntuación de medicación. Inicio, 1, 3, 6 y 12 meses después. 30 perros con DAC.	SCIT e ILIT mejoraron la signología. En recaídas, ILIT tuvo un retorno mayor (60%) que SCIT (16%). Reacción anafiláctica (1).	II	B	Q1
Ramió <i>et al.</i> , 2020.	2016 – 2017	Inmunoterapia específica con alérgenos.	Gravedad de prurito (PVAS) y efecto de ahorro de medicación concomitante. 145 perros con DAC tratados con inmunoterapia.	La falta de cumplimiento por parte del propietario explica la reducción en la eficacia. Mejores resultados en tratamientos > 12 meses.	IV	B	Q2

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
DeBoer <i>et al.</i> , 2016.	6 meses	Inmunoterapia sublingual: cada 12 h aumentando dosis cada 2 meses. Metilprednisona (Mp): 0,4 mg kg en dosis decreciente.	CADESI, prurito (PVAS), IgE e IgG antiácaros cada 2 meses. 10 perros sensibles a los ácaros del polvo con DAC.	Del total (n=10), 4 perros no requirieron la administración de Mp. CADESI pasó de 76,5 a 59 y prurito de 65 a 37.	II	B	Q1
Fujimura y Ishimaru, 2016.	17 meses; 6 meses de tratamiento	Inmunoterapia sublingual. Día 1 (200 y 2.000 PNU/mL): 4 dosis crecientes (0,05 a 0,4 ml) cada 1 h. Día 2 (20,000 PNU/mL): 3 dosis crecientes (0,05 a 0,2 ml). Luego mantención.	CADESI día 0 y a los 6 meses. 20 perros con DAC	88% mostró una mejoría. Reducción de CADESI de >30%, en 13/17 perros. ≤30%, en 2/17. Sin efectos adversos graves.	II	B	Q2
Fischer <i>et al.</i> , 2016.	6 meses (12 – 18 meses de seguimiento).	Inmunoterapia intralinfática (poplíteo): 0,2 ml (20.000 PNU alérgenos/ml) con precipitado de aluminio (Alhydrogel 2%). Mensual (según respuesta).	PA inicial, CADESI y puntuación de medicación. Escala de prurito (tutores). 20 perros con DAC.	60% mostraron buena respuesta (>50% en las puntuaciones de prurito y CADESI. Sin efectos secundarios. IgE disminuyó e IgG aumentó.	II	B	Q3
Timm <i>et al.</i> , 2018.	5 meses	Inmunoterapia intralinfática (poplíteo): 0,2 ml con precipitado aluminio, mensual por 3-5 meses.	Lesiones (CADESI), prurito (VAS) y encuesta. Antes, 3 y 12 meses. 51 perros con DAC.	Respuesta clínica rápida: reducción ≥50% de CADESI y VAS en 1/5 al mes. Efectos adversos (inflamación de ganglio)	II	B	Q1

Tabla 9. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=4) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos no convencionales para DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Cadot <i>et al.</i> , 2011	12 semanas	Masitinib a 12,5 mg / kg / día	CADESI y puntuación de prurito al inicio y en semanas 4, 8, 12, y luego cada 4 semanas. 306 perros con DAC (202).	Mejora CADESI $\geq 50\%$ en semana 12 en el 61%.	I	B	Q1
Popa <i>et al.</i> , 2011.	2 meses	Ácidos grasos omega-6 / omega-3: 4 ml/día (<10 kg) o 8 ml/día (>10 kg) de Megaderm®/EFA-Z® (oral).	Muestras de piel para microscopía electrónica antes y después del tratamiento. 5 perros con DAC y 5 controles.	Lípidos aumentaron notablemente en subcutáneo (SC), organización mejorada de lípidos laminares en el SC inferior, comparable a la de los perros sanos.	II	*	Q2
Litzlbauer <i>et al.</i> , 2014.	4 meses	Interferón omega felino recombinante (rFeIFN-ω): subcutáneo (n=15): días 0, 3, 7, 14, 21, 35, 56 y 90. Oral (n=11): cada 24 h.	CADESI, puntuación de prurito (día 0, 60, 120), encuesta tutor, producción de anticuerpos. 26 perros con DAC.	Solo se pudo detectar una mejora clínica en el grupo oral. No se pudo demostrar la producción de anticuerpos	II	B	Q2
Plevnik <i>et al.</i> , 2014.	8 semanas	Vitamina E (8,1 UI / kg diario, oral). Fexofenadina antihistamínica a todos.	CADESI y escala de prurito. Marcadores de estrés oxidativo (p.ej. Vit E cutánea). 29 perros con DAC (15 placebo).	Puntuaciones CADESI significativamente más bajas para el grupo de vitamina E.	I	B	Q2

Tabla 10. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=15) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos para infecciones secundarias en DAC: pioderma superficial.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Bloom y Rosser, 2001.	42 días	Clindamicina: 11 mg/kg de peso corporal, cada 24 horas, por vía oral durante 14 a 42 días.	Citopatología y cultivo (día 0 y 42 en algunos casos), perfil bioquímico y orina (28 y 42). 21 perros con pioderma bacteriano superficial (PS) y 19 con DAC.	Se obtuvo una puntuación clínica excelente (remisión completa) en el 71,4% (15/21) de los perros de este estudio en un plazo de 14 a 28 días. Sin efectos adversos.	II	B	Q1
Paradis <i>et al.</i> , 2001.	28 días	2,75 mg kg de marbofloxacino por vía oral una vez al día durante 21 o 28 días.	Cultivo día 0 (47/72). Examen clínico antes, durante y después. 72 perros (62 con PS).	Exitoso en 62/72 (86,1 %) perros, mejoría en 6/72 (8,3 %) y fracaso en 4/72 (5,6 %) perros. Efectos adversos en 6/18.	III	B	Q2
Horspool <i>et al.</i> , 2004.	16 semanas (20 semanas)	Vía oral con marbofloxacino (M; 2 mg/kg) o ibafloxacino (I; 15 mg/kg) o, una vez al día por 3-16 semanas.	Cultivo, prurito (VAS), signos, t° rectal en semana 1, 3, al finalizar, 1 semana y 1 mes después. 228 perros con PS (60%) o profunda (40%).	Período de tratamiento promedio: 5 a 6 semanas. Un mes después, 70% de los perros mantenían remisión. Efectos adversos: diarrea (I; n=1) y alergia (M; n=1; retirado).	II	B	Q2

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Scott <i>et al.</i> , 2006.	240 días (90 después)	Orbifloxacin a: oral a 2,5 mg/kg/día hasta 7 días por recuperación (21 a 40 días en pioderma superficial.)	Citología, cultivo y AB cada 2 a 4 semanas. 23 perros con pioderma estafilocócica (7/23 con PS).	Respuesta excelente en el 95,6% (recaídas en el 18%) y 100% en perros con DAC. Orbifloxacin a fue eficaz, segura y conveniente. 1 caso de eritrodermia pruriginosa.	II	A	Q2
Stegemann <i>et al.</i> , 2007.	56 días	Cefovecina (C) : subcutánea cada 14 días o amoxicilina con ácido clavulánico (Am+Cl) : oral cada 12 h por 14 días. 4 ciclos.	Citología día 0, eficacia clínica 28 días después. 354 perros con PS, profundo o heridas/abscesos.	Respuesta al tratamiento para pioderma superficial: 23/24 (C; 95%) y 11/14 (Am+Cl; 78%).	II	C	Q1
Toma <i>et al.</i> , 2008.	56 días	Cefalexina oral (30 mg/kg al día o 15 mg/kg dos veces al día) hasta 14 días de remisión clínica.	Cultivo y AB. Lesiones y prurito cada 14 días. 40 perros con PS.	Ambas dosis son eficaces, remisión clínica en promedio de 28 días. Vómito (5), diarrea (1) y recaída (1). Sin suspensión.	II	A	Q1
Murayama <i>et al.</i> , 2010.	1 semana	Lavado quirúrgico con acetato de clorhexidina al 2 % (C2) o Champú con gluconato de clorhexidina al 4% (C4) 2 veces en 1 semana.	Citología en día 0, escala de lesiones y prurito del 1 al 3. 10 perros con PS.	6/10 (C4) y 7/10 (C2) perros obtuvieron buenas respuestas. Los perros también requirieron antibióticos sistémicos.	I	B	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta-encuestados	Resultado principal	GDE	GE	FI
Loeffler <i>et al.</i> , 2011.	21 días	Champú de gluconato de clorhexidina 3 % o champú de peróxido de benzoilo 2,5 % (2-3 veces/semana por 10 minutos, 21 días).	Pápulas/pústulas, prurito, recuentos bacterianos totales y de estafilococos coagulasa positivos, días 1, 8 y 22. 22 perros con PS.	15 (68,2%) mostraron una mejoría clínica general. Las puntuaciones y los recuentos mejoraron solo con clorhexidina.	II	B	Q2
Murayama <i>et al.</i> , 2011.	7 días	Champú acetato de clorhexidina al 2%. : grupo 1, 57 ml/m ² de superficie corporal; grupo 2, 29 ml/m ² ; y grupo 3, 19 ml/m ² . Por 5 minutos, cada 2 días durante 1 semana.	Citología y cultivo día 0, escala de lesiones cutáneas y fotografías (8 áreas), antes y después. 27 perros con PS.	22/27 (81,5%) perros obtuvieron buenas o excelentes respuestas y 5/27 (19,5%) malas o regulares. No hubo diferencias en la respuesta de los grupos. Sin efectos adversos atribuibles.	I	B	Q1
Wan, 2014.	25 días	Champú de clorhexidina 2% cada 2 días por 1 semana. Luego, marbofloxacina (5 mg/kg/día por 18 días), y dexametasona (0,11 mg/kg/día por 7 días).	Citología inicial. Perro con DAC y PS (resistente a meticilina).	Champú: sin respuesta. Marbofloxacina con dexametazona: marcada mejoría y resolución casi total de pioderma y prurito.	V	B	Q2
Borio <i>et al.</i> , 2015.	4 semanas	Champú (dos veces por semana) y aerosol de digluconato de clorhexidina 4 % (una vez al día) o amoxicilina con ácido clavulánico sistémica (25 mg/kg cada 12 h).	Cultivo y AB, prurito (PVA), escala de pioderma. 48 perros con PS.	Sin diferencias en puntuaciones de pioderma y prurito entre grupos, excepto día 1 (sistémico>tópico). Resolución de signos clínicos en 100%.	I	A	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Bensignor <i>et al.</i> , 2016.	5 semanas	Cefalexina (15 mg/kg cada 12 h, oral), con/sin spray tópico (PYOClean® Spray) alto en aceites esenciales y ácidos grasos (en la mitad del cuerpo, 0,03 mL/cm2/día, dos aplicaciones) durante 4 semanas.	Escala de lesiones y signos clínicos (0-20) y citología cada 1 semana. 12 perros con PS.	Mejoría en puntuación en sitios tratados con spray en un 100 % y placebo un 96 % (en semana 4). El 100 % de los sitios tratados se consideraron clínica y citológicamente curados en la semana 4, versus 83% placebo.	I	B	Q1
Chermprapai <i>et al.</i> , 2019.	11 semanas	Champú antimicrobiano Malaseb® : 2 veces/semana por 3 semanas.	Aislamiento ADN bacteriano y fúngico (4 semanas antes, durante y después de tratamiento). 3 perros con DAC y 6 sanos.	CADESI (0 - 116 a 0 - 33). Aumentó diversidad de bacterias, y disminuyó hongos. <i>Staphylococcus</i> y <i>Porphyromonas</i> predominaron en ambos. <i>Malassezia</i> fue escasa.	II	B	Q1
Bäumer <i>et al.</i> , 2020.	15 días	W16P576 (mezcla compleja de plantas comestibles) : 10 aplicaciones (700 µL) de la botella rociadora/área, cada 12 h. Período de lavado de ocho semanas (placebo).	Escala de pioderma, lesiones (fotos), desde día 3 a 14 (alternos). 9 perros Beagles (modelo canino).	El tratamiento redujo significativamente el desarrollo de lesiones y aceleró la resolución de las lesiones.	II	B	Q1
Hsiao <i>et al.</i> , 2021.	14 días	Spray de olanexidina 1,5% cada 24 h o champú de clorhexidina 3% una vez/semana (2 veces).	Concentración inhibitoria mínima (MIC) frente a <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (<i>s.p.</i>). Presentación clínica y gravedad de pioderma; día 8 y 14. 28 perros con DAC y PS.	MIC para <i>s.p.</i> resistente a la metilina fue 0,23 µg/ml y sensible a metilina fue 0,24 µg/ml. Ambos mostraron una mejora sustancial en presentación clínica.	II	C	*Q1

Tabla 11. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=13) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos para infecciones secundarias en DAC: otitis externa.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Rougier <i>et al.</i> , 2005.	14 días	Limpieza con suero fisiológico. Suspensión ótica de MCD (marbofloxacino-clotrimazol-dexametasona; 10 gotas/oído/día) o Surolan [®] (polimixina B, miconazol y prednisolona; 5 gotas/oído cada 12 h) por 7 a 14 días.	Citología, AB y cultivo día 0 y 14* (en pseudomona), puntuación otitis, días 7, 14 y 28*. 140 perros con otitis externa (OE) eritematosa-ceruminosa o supurativa.	Ambos fueron bien tolerados, pero MCD fue superior en dolor, cantidad/olor del pus, tasa de respuesta y evaluación el día 14. Mayoría de contaminaciones: <i>Staphylococcus spp.</i> (39,5%) y levaduras, <i>Malassezia pachydermatis</i> (68,8%).	II	A	Q1
Bensignor y Grandemange, 2006.	10 días	Aurizon [®] (clotrimazol, marbofloxacino y dexametasona) o Daktarin [®] (miconazol). Una aplicación al día, durante 10 días.	Puntuación de prurito, cerumen, eritema y citología inicio y final. 20 perros con OE por <i>M. pachydermatis</i> .	Reducción de <i>Malassezia</i> en ambos tratamientos, pero Aurizon [®] produjo reducciones significativamente mayores en eritema, cerumen y prurito.	II	A	Q1
Rème <i>et al.</i> , 2006.	2 semanas	Limpiador de oídos de referencia (Epiotic [®]) o de prueba (Epiotic Advanced ; libre de glicol y pH balanceado). 2 veces al día por 2 semanas.	Puntuación ótica semana 0, 1 y 2. Cultivo inicial y citología día 0, 7 y 14. 45 perros con OE eritematosa-ceruminosa (75 orejas) o contaminada (11 orejas).	En ambos, las puntuaciones se redujeron significativamente y no se detectó sobrecrecimiento microbiano en 25 (64,1%) y 32 (68,1%) oídos tratados con Epiotic [®] y Epiotic Advanced [®] , respectivamente.	II	A	Q2

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Lyskova <i>et al.</i> , 2007.	-	11 antimicóticos y 19 antibióticos probados.	Cultivo día 0. 97 perros con OE y 178 sanos.	Mayor parte de aislados bacterianos fueron susceptibles a gentamicina. <i>M. pachydermatis</i> , levadura más prevalente y excelente susceptibilidad a todos los agentes antifúngicos probados.	II	B	*
Hensel <i>et al.</i> , 2009.	28 días	Miconazol 0,01%, dexametasona 0,03%). Con (A) o sin (B), 540 microg/mL de Tricide [®] (agente quelante de tercera generación). 0,2 ml por cada 10 kg de peso corporal cada 12 h durante 28 días.	Evaluación ótica con citología (puntuación) los días 0, 14 y 28. 31 oídos de 20 perros con OE crónica por <i>M. pachydermatis</i> .	Citológicas fueron significativamente más bajas en los días 14 y 28 para el grupo A. Las óticas disminuyeron significativamente en ambos.	I	A	Q1
Voget <i>et al.</i> , 2012.	14 días	Gentamicina (Otomax [®] y Easotic [®]), marbofloxacin a (Aurizon [®]), orbifloxacin a (Posatex [®]) y polimixina B (Surolan [®]) por hasta 14 días.	Concentraciones plasmáticas de cada antibiótico (1, 24, 48, 72 h y 7 días luego de dosis). 75 perros con OE (15 cada grupo).	Después de administraciones, las concentraciones plasmáticas medias estaban en el rango bajo de pmol/ml para gentamicina , marbofloxacin a y orbifloxacin a. Puede facilitar la resistencia a los antibióticos.	II	*	Q2

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Di Cerbo <i>et al.</i> , 2016.	90 días	Dieta nutracéutica (proteínas hidrolizadas de pescado, hierbas, Omega3/6 (relación 1:0.8); una vez al día por 90 días) y tópico Otomax® (8 gotas al día por 7 días).	Citología y graduación de signos clínicos cada 30 días. 30 perros con OE crónica (28 por <i>M. pachydermatis</i>).	Al día 90, disminuyó oclusión del canal auditivo, eritema, olor y moco. <i>M. pachydermatis</i> disminuyó ligeramente.	II	A	Q1
Blake <i>et al.</i> , 2017.	30 días	Solución ótica con florfenicol, terbinafina y furoato de mometasona (dosis única).	Puntuación de otitis (día 7, 14 y 30), cultivo y AB (día 0 y 30). 221 perros con OE bacteriana y/o fúngica (70 controles).	Tasa de éxito del 72,5 % frente a 11,1 % con placebo. Para los casos de <i>S. pseudintermedius</i> y <i>M. pachydermatis</i> .	I	A	Q2*
Forster <i>et al.</i> , 2018.	45 días	Limpieza con solución salina (día 0). Osurnia® (florfenicol, terbinafina y acetato de betametasona: 1 ml, una vez el día 0 y otra el día 7).	Puntuación otitis y “prueba de aplausos” día 0, 7, 14, 30 y 45. Cultivo día 0 y 45* (perros sin respuesta). 284 perros con OE bacteriana y/o fúngica.	Respuesta fue significativamente mayor en oídos tratados con Osurnia® (64,78%) que con placebo (43,42%).	I	A	Q1
King <i>et al.</i> , 2018.	7 días	Limpieza con solución salina (día 0). Osurnia® (florfenicol 1%, terbinafina 1% y acetato de betametasona 0,1%; día 0 y 7) o suspensión ótica (AH, miconazol y gentamicina; cada 24 h por 5 días).	Puntuación de otitis (OTIS-3), cultivo y citología ótica, respuesta al tratamiento, día 0, 7, 28 y 56. 286 perros con OE bacteriana o micótica.	OTIS-3 disminuyó en 63 y 64% para el gel y en 63 y 61% para la suspensión en día 28 y 56 respectivamente. Recurrencia de otitis en día 56 del 11% (ambos grupos).	II	A	Q1

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Fregeneda <i>et al.</i> , 2020.	11 días	Solución ótica con clorhexidina-tris-etilendiaminotetraacético (EDTA; Otodine®) o miel de grado médico (Vetramil®) diariamente durante 10 días.	Puntuación de otitis (OTIS-3) y citología los días 0, 5 y 11. 24 orejas de 13 perros con OE.	Día 11, 22/24 oídos tenían otalgia leve (4) o ausencia de dolor (18), y solo 2 con prurito. Ambos resultaron beneficiosos para la otitis asociada a <i>M. pachydermatis</i> .	II	A	Q1
Puigdemont <i>et al.</i> , 2021.	30 días	Prednisolona (Pred) en 5 mg/mL + limpiador ótico de granada , o Pred + sulfato de gentamicina en 10 mg/mL + ketoconazol en 10 mg/mL + limpiador ótico salino .	Días 0, 15 y 30: muestras de suero y piel ótica, puntuación otitis y análisis de microbioma (bacterias y hongos). 15 perros con OE no purulenta.	En el tratamiento día 15 y 30, la reducción de los signos clínicos fue significativa en ambos grupos, aumentando diversidad fúngica y composición.	I	A	*Q1
Vercelli <i>et al.</i> , 2021.	7 días	Mezcla fitoterapéutica de aceites esenciales (Otogen®) : una vez al día por siete días consecutivos, utilizando algodón empapado en el producto.	Puntuación de otitis (OTIS-3), citología antes y después. 12 perros con OE aguda (24 oídos).	Mejora significativa de todos los parámetros considerados. Cocos (n=18 oídos): 3 mejoraron, 3 no cambiaron y 1 empeoró. <i>Malessezia</i> (n=12 oídos): 9 mejoraron, 2 no cambiaron, y en 1 empeoró.	II	A	*Q2

Tabla 12. Cuadro comparativo de las características de los estudios (n=6) y principales resultados obtenidos de los manuscritos que describen tratamientos para infecciones secundarias en DAC: Dermatitis por *Malassezia pachydermatis*.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Pinchbeck <i>et al.</i> , 2002.	21 días	Itraconazol (oral): en pulsos (5 mg/kg cada 24 h, 2 días consecutivos/semana por 3 semanas) o diaria (5 mg/kg, cada 24 h por 21 días).	Gravedad clínica cutánea y ótica (GC), citología y cultivo los días 0 y 21. 20 perros afectados por dermatitis por <i>M. pachydermatis</i> (DM).	Día 21: en ambos grupos, la GC disminuyó significativamente el día 21, citología/cultivo de piel y el cultivo del oído disminuyeron significativamente.	II	A	Q1
Maynard <i>et al.</i> , 2011.	6 semanas	Champú de clorhexidina al 3 % (Microbex®) : 3 veces/semana o miconazol al 2 % y clorhexidina al 2 % (Malaseb®) : 2 veces/semana por 2 semanas (máximo 6 semanas).	Citología día 0 y a las 6 semanas. Escala de gravedad de lesiones. 67 perros con DM podal o generalizada.	Reducción de levaduras $\geq 88\%$ en 21/22 perros con Microbex® y 30/32 con Malaseb® . No se detectaron diferencias significativas entre los productos.	II	A	Q1
Nardoni <i>et al.</i> , 2014.	180 días	Malacalm® (aceites esenciales) : tópico dos veces al día durante 1 mes. Sin (A) o con (B) ketoconazol (10 mg/kg/día) y clorhexidina al 2% : dos veces por semana durante 3 semanas.	Cultivo y citología días 0, 30 y 180. 35 (20/10/5) perros con DM	18 (90%) y 10 (100%) mostraron buen resultado en grupo A y B, sin diferencias significativas entre grupos. Grandes reducciones <i>Malassezia</i> en todos los perros, excepto 3 del grupo A y 1 del grupo B.	II	A	Q3
Cavana <i>et al.</i> , 2015.	23 días	Champú de Climbazol al 2% o champú comercial (Shampooing Physiologique) . 10 ml/10 kg, durante 10 minutos, una vez/semana por 2 semanas.	Cultivo fúngico día 0 y 7 (antes y 1 h y 5 h del baño), día 16, 18, 21 y 23. 11 Beagles con DM.	Climbazol mostró reducción rápida de población de <i>Malassezia</i> . 1 h después, reducción ya era significativa (46%) y 5 h (74%). Día 7 (94 %) y día 15 seguía disminuyendo significativamente.	II	A	Q3

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI
Sjöström <i>et al.</i> , 2017.	14 días	Aptus® Derma Spot On Concentrate (solución tópica sin azol). Diario, tres pulverizaciones (0,6ml) por pata. 15 minutos sin lamer.	Citología y prurito (PVAS) días 0 y 14 ± 3. 18 perros con DM en al menos 2 patas.	Reducción estadísticamente significativa en el número de <i>Malassezia</i> para las patas tratadas.	I	A	Q1
Esumi <i>et al.</i> , 2021.	4 semanas	Baño emoliente con tres productos (Afloat Vet®) o champú con 2% miconazole y 2% chlorhexidine (Malaseb®) , dos veces por semana durante cuatro semanas.	CADESI, prurito (PVAS), citología día 0, 14 y 28. TEWL después del baño. 16 perros con DAC y sobrecrecimiento de <i>Malassezia</i> y 11 sanos.	Día 28: PVAS y levaduras redujeron significativamente el día 28 en ambos grupos. CADESI disminuyó significativamente en el grupo de Afloat Vet® .	II	A	*Q1

Posterior al análisis de las publicaciones contenidas en los cuadros comparativos, se clasificaron en seis cuadros resúmenes que abordaron el GDE y GE obtenido en cada estudio. Se obtuvieron tres cuadros comparativos para evaluar el GDE (Tablas 13 a 15) y tres para el GE (Tablas 16 a 18).

Tabla 13. Cuadro resumen de las publicaciones (n=26) acerca de tratamientos sistémicos, según su calificación de calidad de los manuscritos en base al Grado de diseño experimental (GDE). Expresado en números y porcentajes.

GDE	Nº DE PUBLICACIONES TOTALES	%	Nº DE OCLACITINIB	Nº DE CICLOSPORINA	Nº DE GLUCOCORTICOIDES	Nº DE ANTI-HISTAMÍNICOS
I	14	40	4	4	5	1
II	21	60	3	13	5	0
III	0	0	0	0	0	0
IV	0	0	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0	0

Tabla 14. Cuadro resumen de las publicaciones acerca de tratamientos tópicos (n=13), inmunoterapia (n=14), lokivetmab (n=6) y no convencionales (n=4), según su calificación de calidad de los manuscritos en base al Grado de diseño experimental (GDE).

GDE	N° DE PUBLICACIONES TOTALES	%	N° DE TÓPICOS	N° DE INMUNOTERAPIA	N° DE LOKIVETMAB	N° DE NO CONVENCIONALES
I	11	28,2	5	1	3	2
II	25	64,1	8	10	5	2
III	1	2,6	0	1	0	0
IV	2	5,1	0	2	0	0
V	0	0	0	0	0	0

Tabla 15. Cuadro resumen de las publicaciones (n=35) acerca de tratamientos para infecciones secundarias de DAC, según su calificación de calidad de los manuscritos en base al Grado de diseño experimental (GDE). Expresado en números y porcentajes.

GDE	N° DE PUBLICACIONES TOTALES	%	N° DE Pioderma SUPERFICIAL	N° DE OTITIS EXTERNA	N° DE CONTAMINACIÓN POR LEVADURAS
I	9	25,7	4	4	1
II	23	65,7	9	9	5
III	1	2,8	1	0	0
IV	1	2,8	1	0	0
V	1	2,8	1	0	0

Tabla 16. Cuadro resumen de las publicaciones (n=26) acerca de tratamientos sistémicos, según su calificación de la calidad de los manuscritos en base al Grado de Evidencia (GE). Expresado en número y porcentajes.

GE	N° DE PUBLICACIONES TOTALES	%	N° DE OCLACITINIB	N° DE CICLOSPORINA	N° DE GLUCOCORTICOIDES	N° DE ANTIHISTAMÍNICOS
A	4	11,4	1	2	1	0
B	29	82,8	6	14	8	1
C	1	2,9	0	0	1	0
*	1	2,9	0	1	0	0

Tabla 17. Cuadro resumen de las publicaciones acerca de tratamientos tópicos (n=13), inmunoterapia (n=14), lokivetmab (n=6) y no convencionales (n=4), según su calificación de la calidad de los manuscritos en base al Grado de Evidencia (GE). Expresado en números y porcentajes.

GE	N° DE PUBLICACIONES TOTALES	%	N° DE TÓPICOS	N° DE INMUNOTERAPIA	N° DE LOKIVETMAB	N° DE NO CONVENCIONALES
A	5	12,8	4	0	1	0
B	29	74,3	8	13	5	3
C	1	2,6	0	0	1	0
*	4	10,3	1	1	1	1

Tabla 18. Cuadro resumen de las publicaciones (n=35) acerca de tratamientos para infecciones secundarias de DAC, según su calificación de la calidad de los manuscritos en base al Grado de Evidencia (GE). Expresado en número y porcentajes.

GE	N° DE PUBLICACIONES TOTALES	%	N° DE Pioderma SUPERFICIAL	N° DE OTITIS EXTERNA	N° DE CONTAMINACIÓN POR LEVADURAS
A	20	57,1	3	11	6
B	11	31,4	10	1	0
C	2	5,7	2	0	0
*	2	5,7	1	1	0

Adicionalmente, se consideraron todos los estudios que abordaron diferentes opciones de tratamientos para DAC, con el objetivo de analizar la frecuencia de investigación de estos (Ver anexo C). Se obtuvo una mayoría de estudios asociados a ciclosporina (23 %), seguido de inmunoterapia (19 %), glucocorticoides (14 %), lokivetmab (11 %) y oclacitinib (9 %). Respecto a los tratamientos tópicos, se obtuvo una mayoría de estudios para los corticoides (aceponato de hidrocortisona; 4 %), junto con los lípidos (4 %).

Tabla 19. Número (N°) y porcentaje (%) de publicaciones que estudiaron cada tratamiento para DAC.

TRATAMIENTO		PUBLICACIONES (N°)	PUBLICACIONES (%)
Sistémicos	Ciclosporina	17	23%
	Glucocorticoides	10	14%
	Oclacitinib	7	9%
	Antihistamínicos	1	1%
Inmunoterapia		14	19%
Lokivetmab		8	11%
Tópicos	Corticoides	3	4%
	Lípidos	3	4%
	Ácidos grasos	2	3%
	Ceramidas	2	3%
	Ciclosporina tópica	1	1%
	Probióticos	1	1%
	Inhibidor tópico	1	1%
No convencionales	Masitinib	1	1%
	Ácidos grasos	1	1%
	Interferones	1	1%
	Vitamina E	1	1%

Una vez finalizada la síntesis y análisis de los datos obtenidos de las publicaciones, se realizó un proceso de selección que facilitó la obtención de estudios de mayor calidad (Ver anexos C al I). De esta forma se procedió a la elaboración del protocolo terapéutico para DAC, que consideró las presentaciones clínicas definidas en la revisión bibliográfica (Olivry *et al.*, 2010) y enfermedades dermatológicas secundarias (Figura 2).

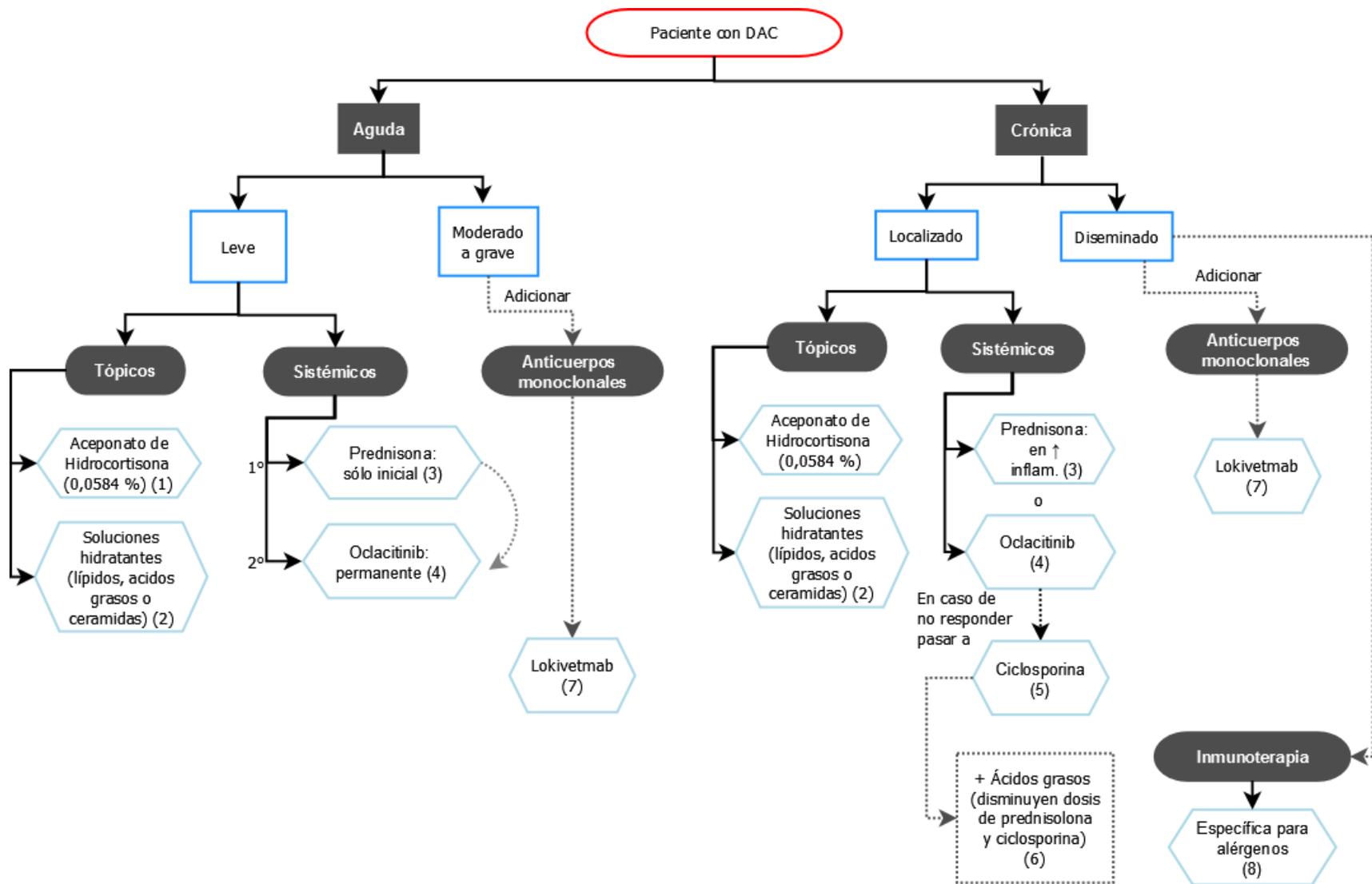


Figura 2. Propuesta de protocolo terapéutico para la DAC según su presentación clínica.

Clasificación	Tratamiento	Vía de administración	Dosis / ritmo horario	Recomendaciones
Tópicos	(1) Aceponato de hidrocortisona al 0.0584%	Aerosol	2 pulverizaciones por área / 2 días consecutivos a la semana, hasta remisión clínica (Lourenço <i>et al</i> , 2016).	Aplicar en áreas mayormente afectadas
	(2) Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y aceites esenciales	Pomada	Aplicar pipeta en zona dorsal del cuello una vez por semana (Blaskovic <i>et al</i> , 2014).	Utilidad para todas las presentaciones clínicas (restaura e hidrata la barrera cutánea)
Sistémicos	(3) Prednisona o prednisolona o metilprednisolona	Oral	0,5 mg/kg cada 12, 24 y 48 h. Aumentar tiempo entre dosis cada 14 días, hasta suspensión (Marsella <i>et al</i> , 2020b).	En pacientes con inflamación marcada.
	(4) Oclacitinib	Oral	0,4 - 0,6 mg/kg cada 12 h por 14 días y luego cada 24 h (Cosgrove <i>et al</i> , 2013; Cosgrove <i>et al</i> , 2015; Little <i>et al</i> , 2015).	En pacientes con inflamación leve a moderada. Menos efectos adversos que ciclosporina y respuesta rápida (Little <i>et al</i> , 2015).
	(5) Ciclosporina	Oral	5 mg/kg al día (Moyaert <i>et al</i> , 2017; Marsella <i>et al</i> , 2020b).	Respuesta lenta en animales (14 días en promedio). Se debe complementar con otro tratamiento en su inicio (Little <i>et al</i> , 2015; Marsella <i>et al</i> , 2020b).
	(6) Ácidos grasos	Oral	Omega-6 (10,8 a 53,6 mg) y omega-3 (0,6–3 mg). 1 - 3 pastillas diarias, según peso vivo (Saevik <i>et al</i> , 2004).	Al administrarse en conjunto con prednisolona o ciclosporina, disminuyen las dosis de estos (Saevik <i>et al</i> , 2004; Müller <i>et al</i> , 2016).
Anticuerpos monoclonales	(7) Lokivetmab	Subcutánea	2 mg/kg cada 4 a 8 semanas (Michels <i>et al</i> , 2016a).	Respuesta rápida en animales. Previene brotes alérgicos (Marsella <i>et al</i> , 2020b).
Inmunoterapia	(8) Inmunoterapia específica para alérgenos	Subcutánea (SC)	0,05 ml - 1 ml. En dosis creciente por 83 días. Luego, cada 4 semanas (Fischer <i>et al</i> , 2020).	Actualmente, es la opción vigente en Chile.
		Intralinfática (IL)★	0,2 ml (con precipitado aluminio) en ganglio linfático poplíteo, cada 4 semanas (Timm <i>et al</i> , 2018; Fischer <i>et al</i> , 2020).	Posteriormente, se puede continuar con la administración SC. Mayor control en recaídas que la SC. (Fischer <i>et al</i> , 2020).

Figura 3. Detalle de los tratamientos recomendados en la propuesta de protocolo terapéutico para la DAC.

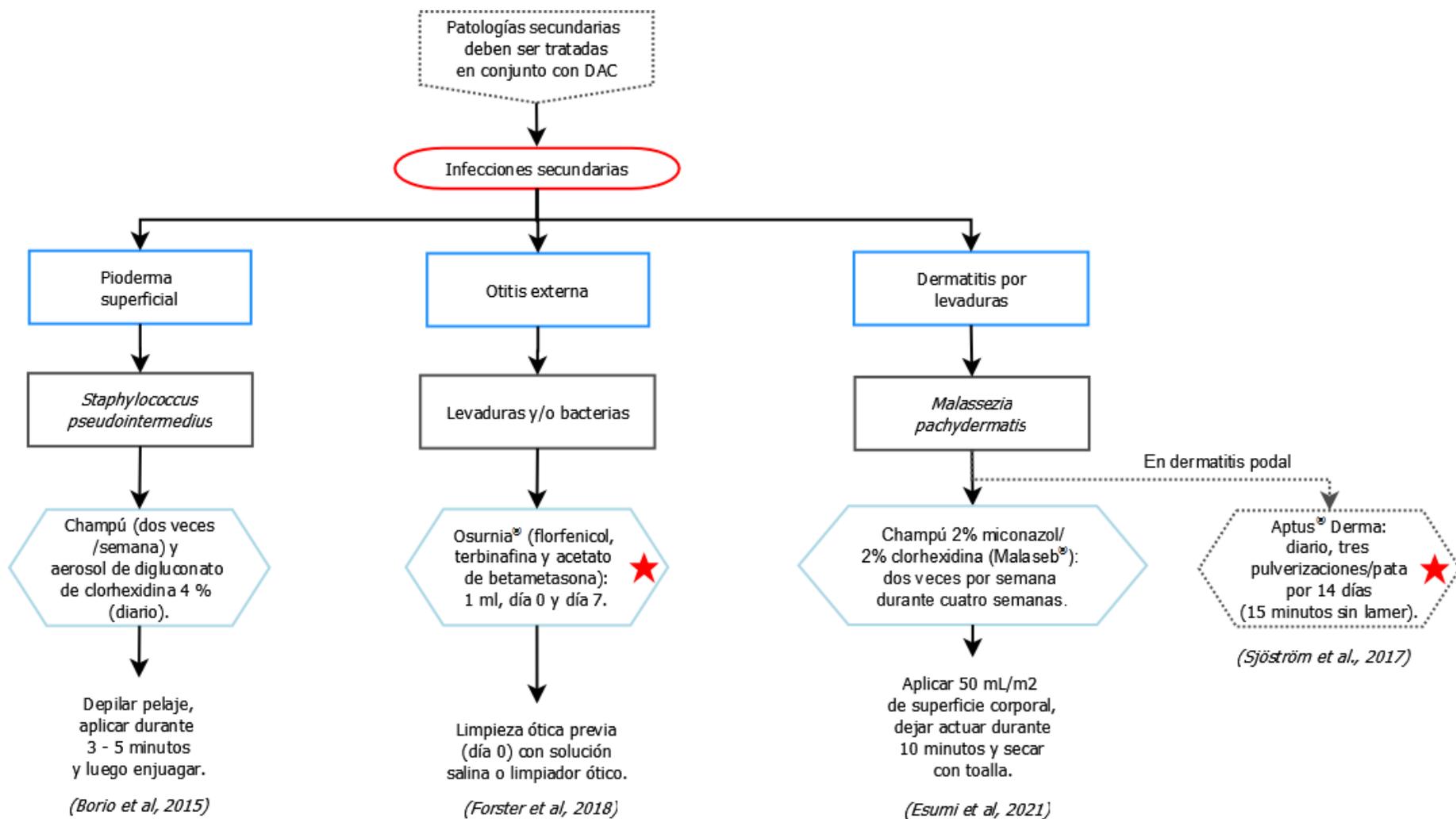


Figura 4. Propuesta de protocolo terapéutico para enfermedades secundarias asociadas a la DAC.

Se destacan en rojo aquellos fármacos no disponibles en Chile.

6. DISCUSIÓN

La dermatitis atópica canina (DAC) es una de las dermatopatías inflamatorias crónicas más comunes (Hnilica y Patterson, 2016a). Debido a esto, se encontró una amplia variedad de artículos que abordan diferentes opciones de tratamiento.

La variedad de artículos encontrados dificultó el proceso de búsqueda a través de las bases de datos, por lo que se decidió aplicar criterios de antigüedad estrictos en los tratamientos para DAC. No obstante, en el caso de las enfermedades secundarias se decidió usar un criterio más amplio, debido a que los estudios encontrados fueron escasos.

El método PRISMA (Page *et al.*, 2021), simplificó la organización de los artículos, junto con otorgar transparencia a la revisión sistemática realizada y la graduación de los manuscritos permitió conocer la calidad de los estudios obtenidos en la búsqueda.

En la graduación del diseño experimental (GDE), se obtuvieron 28 (29 %) estudios prospectivos, aleatorios y doble ciego (grado I) de un total de 96 artículos. Por otra parte, 63 (66 %) artículos pertenecieron al grado II, por lo que, la mayoría de estudios se asociaron a altos grados de diseño experimental (95 %).

Con respecto a los grados de evidencia (GE); 24 (25 %) se clasificaron en A y 63 (66 %) fueron graduados con B, lo que permitió incluir estudios con buena evaluación a los tratamientos aplicados.

Asimismo, la graduación según el factor de impacto (cuartiles), permitió conocer de manera sencilla la calidad de las revistas incluidas, obteniendo principalmente cuartiles altos. Un 61 % (n=59) se asignó al cuartil mayor (Q1), seguido de un 24 % (n=23) para el cuartil siguiente (Q2) y en menor porcentaje (5 %) la tercera categoría (Q3). Sin embargo, en algunos estudios, se agregó “*” debido a que la revista no se encontró indexada en el año de la publicación, pero si en el año anterior o siguiente. De lo anterior, se desprende la alta calidad de los estudios obtenidos mediante la revisión sistemática realizada, permitiendo contar con herramientas válidas y objetivas para la propuesta de protocolo terapéutico.

Debido a la gran cantidad de artículos obtenidos, el proceso de elaboración del protocolo terapéutico fue desarrollado mediante la selección de los estudios de mejor calidad, con el

objetivo de que el protocolo terapéutico fuera creado en base a fuentes confiables. Para esto, los artículos encontrados fueron ordenados de mayor a menor según las clasificaciones utilizadas (GDE, GE, FI) y variables de cada estudio (número de animales incluidos y duración del estudio). Las publicaciones fueron descartadas sistemáticamente según: resultados obtenidos, falta de evidencia (sólo un estudio recomendó su uso) y existencia de conflicto de intereses por los autores.

En el protocolo terapéutico, se consideraron 15 estudios obtenidos de los cuadros comparativos. De los cuales, dos correspondieron a tratamientos tópicos, seis a tratamientos sistémicos, uno a anticuerpos monoclonales, dos a inmunoterapia y cuatro a enfermedades dermatológicas secundarias (pioderma superficial (n=1); *M. pachydermatis* (n=2); otitis externa (n=1)). Además, se consideró un artículo proveniente de la revisión bibliográfica, para guiar el tratamiento en base a las diferentes presentaciones clínicas de la DAC (Olivry *et al.*, 2010).

Los artículos incluidos en el protocolo terapéutico corresponden a estudios con $GDE \geq II$, $GE \geq B$ y $FI = Q1$; a excepción de un estudio en el que la revista no se encontraba indexada en el año de la publicación, pero si el año anterior (*Q1; Esumi *et al.*, 2021). El mayor porcentaje (63 %) de artículos correspondió a $GDE = I$ y $GE = B$.

Debido a que la elección se basó inicialmente en obtener estudios con alta graduación, algunas opciones de tratamiento se descartaron a pesar de tener resultados exitosos. Esto fue observado en el caso de los tratamientos asociados a pioderma superficial, en los que se utilizan champús con clorhexidina al 2 % (Murayama *et al.*, 2011) ó 3 % (Loeffler *et al.*, 2011; Hsiao *et al.*, 2021). No obstante, otro estudio (Murayama *et al.*, 2010) comparó las concentraciones del champú al 2 y 4 % obteniendo resultados similares, por lo que se podría deducir que las concentraciones entre estos intervalos, podrían obtener respuestas positivas.

Adicionalmente, se destaca la ausencia de estudios hechos en Chile, lo cual impidió comparar estudios de otras zonas geográficas con la situación nacional. Asimismo, algunos estudios utilizaron productos comerciales farmacológicos, que no pueden ser aplicados en Chile, por no estar disponibles. Esto fue observado para el tratamiento de enfermedades dermatológicas secundarias; como Osurnia[®], una combinación de fármacos (terbinafina, florfenicol y acetato

de betametasona) utilizada con éxito en otitis (Forster *et al.*, 2018; King *et al.*, 2018). Sin embargo, existen opciones similares en Chile como es el caso de Neptra®, que difiere solo en el glucocorticoide usado (furoato de mometasona), por lo que el efecto en el tratamiento debería ser similar (Elanco, s.f.).

Para el tratamiento propuesto para dermatitis pedal por *malassezia* (Aptus® Derma Spot On) se destaca la ausencia de este producto en Chile, sin embargo, este se agregó al protocolo como una recomendación para complementar la terapia. El champú indicado (Malaseb®) es el tratamiento principal, no obstante, en Chile está disponible principalmente con el nombre comercial Regepipel® Plus (Drag-Pharma, s.f.).

Respecto a los tratamientos recomendados para DAC, en los fármacos sistémicos se observó un patrón claro en las dosis administradas para ciclosporina (5 mg/kg cada 24 horas) y oclacitinib (0,4 a 0,6 mg/kg cada 12 horas durante 14 días, y luego cada 24 horas). En los glucocorticoides se utilizó principalmente prednisona, variando su dosis de 0,5 a 5 mg/kg/día, sin embargo, una dosis conservadora demostró obtener resultados positivos, por lo que en el protocolo terapéutico se recomendó 0,5 mg/kg/día (Marsella *et al.*, 2020b).

Para el tratamiento con lokivetmab, su recomendación se basó en un estudio de alta calidad, que demostró que la dosis de 2 mg/kg cada 4 a 8 semanas fue más efectiva que 0,125 o 0,5 mg/kg (Michels *et al.*, 2016a). Para el resto de los estudios asociados a lokivetmab, las dosis efectivas variaron entre 1 y 1,76 mg/kg (Michels *et al.*, 2016b; Szczepanik *et al.*, 2019; Tamamoto *et al.*, 2019; Szczepanik *et al.*, 2020; Bensignor y Videmont, 2021).

La elección fue compleja para la inmunoterapia, debido a que existen múltiples vías de administración. Sin embargo, un estudio comparativo, demostró que las vías intralinfática y subcutánea tuvieron mejores efectos que la sublingual (Fischer *et al.*, 2020). Las respuestas positivas a estas vías de administración coinciden tanto para la inmunoterapia subcutánea (Fujimura y Ishimaru, 2016; Olivry *et al.*, 2017; Fischer *et al.*, 2018; Han *et al.*, 2019) como para la intralinfática (Fischer *et al.*, 2016; Timm *et al.*, 2018).

La variedad de artículos encontrados, demuestra la amplia investigación que existe actualmente para los tratamientos de DAC. Se observan diversas opciones a las que se puede acceder como médico veterinario tratante y los estudios comparativos evidencian que la

mezcla de estos, optimiza la respuesta clínica en los animales que padecen la enfermedad. Sin embargo, los estudios actuales no entregan información acerca de las diferentes presentaciones clínicas, lo que dificulta la elección entre fármacos para cada animal.

Lo anterior, complejizó la elaboración del protocolo terapéutico, ya que la presentación clínica es variada, cada animal responde de manera diferente a cada fármaco y actualmente no existe un tratamiento que asegure una remisión clínica permanente. En consecuencia, resulta de gran importancia que los nuevos estudios integren una subclasificación de las presentaciones clínicas comunes, junto con la investigación acerca de nuevas opciones de tratamiento.

7. CONCLUSIÓN

La DAC es una enfermedad de carácter multifactorial, lo que deriva en un tratamiento complejo que involucra diferentes vías de administración, tratamientos y medidas de manejo periódicas durante la vida del animal.

La ciclosporina destacó por la investigación asociada, esto puede deberse a que es un fármaco con un extenso período de uso, y en consecuencia de estudio. No obstante, lokivetmab y oclacitinib, son tratamientos que llevan menos tiempo en el mercado, por lo que los estudios asociados fueron acotados. Por otro lado, las investigaciones sobre nuevas opciones terapéuticas continúan en constante desarrollo; los artículos incluidos en los “tratamientos no convencionales” demuestran que existen otras formas de tratar la DAC, que podrían ser de utilidad si se continúan abordando en futuros estudios.

Un área relevante para el tratamiento de la DAC es la mantención de la remisión clínica, ya que son comunes las reagudizaciones. Para esto, se destaca la importancia de un enfoque multifacético, con la combinación de diversas intervenciones. Lokivetmab puede ser aplicado en conjunto a otros tratamientos, obteniendo una remisión clínica por períodos largos de tiempo de al menos un año. Asimismo, los tratamientos tópicos ayudan a esto, pudiendo ser una terapia complementaria que contribuye a restaurar la barrera cutánea, como los lípidos, ácidos grasos y ceramidas, o actuar de manera local en la inflamación y prurito (aceponato de hidrocortisona).

Adicionalmente, se puede optar por la inmunoterapia que es el único tratamiento actual capaz de modificar la patogenia de la enfermedad, disminuyendo las IgE y aumentando las IgG. En base a lo anterior, se podría considerar como tratamiento de elección para DAC, sin embargo, el lento período de respuesta lleva a los tutores a desistir del tratamiento. Además, la irresponsabilidad de estos o la falta de compromiso para asistir a las citas médicas, dificulta aún más la respuesta en estos pacientes.

Con respecto a las enfermedades dermatológicas secundarias, se concluye que la administración tópica es recomendable como primera opción, ya que se ha observado una respuesta clínica similar en comparación con fármacos sistémicos. Para prevenir las infecciones secundarias se debe priorizar el tratamiento de la DAC, ya que un animal

descompensado presentará alteración en la barrera cutánea, lesiones e inflamación; favoreciendo las contaminaciones secundarias. Adicionalmente, la prevención resulta de gran importancia en los pacientes atópicos, ya que estas patologías suelen aumentar el grado de prurito que ya se encuentra presente en los animales que padecen DAC.

8. BIBLIOGRAFÍA

ANTICEVIC, S. (s.f.). Evaluación de eficacia de EFDAT CS (Esencias florales dinamizadas para atopia canina) en el tratamiento de dermatitis atópica en perros. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias, Depto. Ciencias Clínicas. 6 pp.

BAJWA, J. 2016. Canine superficial pyoderma and therapeutic considerations. *Can. Vet. J.* 57(2):204-206.

BAJWA J. 2019. Canine otitis externa - Treatment and complications. *Can. Vet. J.* 60(1):97-99.

BÄUMER, W.; JACOBS, M.; TAMAMOTO-MOCHIZUKI, C. 2020. Efficacy study of a topical treatment with a plant extract with antibiofilm activities using an in vivo model of canine superficial pyoderma. *Vet. Dermatol.* 31(2):86-e8.

BECCATI, M.; MARTINI, V.; COMAZZI, S.; FANTON, N.; CORNEGLIANI, L. 2016. Lymphocyte subpopulations and Treg cells in dogs with atopic dermatitis receiving cyclosporine therapy: a prospective study. *Vet. Dermatol.* 27(1):17-21.

BENSIGNOR, E.; GRANDEMANGE, E. 2006. Comparison of an antifungal agent with a mixture of antifungal, antibiotic and corticosteroid agents for the treatment of *Malassezia* species otitis in dogs. *Vet. Rec.* 158(6):193-195.

BENSIGNOR, E.; FABRIÈS, L.; BAILLEUX, L. 2016. A split-body, randomized, blinded study to evaluate the efficacy of a topical spray composed of essential oils and essential fatty acids from plant extracts with antimicrobial properties. *Vet Dermatol.* 27(6):464-e123.

BENSIGNOR, E.; FABRIÈS, L. 2018. Use of antipruritic and rehydrating foams on localized lesions of atopic dermatitis in dogs: a small-scale pilot and comparative double-blinded study. *Vet. Dermatol.* 29(5):446-e150.

BENSIGNOR, E.; VIDEMONT, E. 2021. Weekly topical therapy based on plant extracts combined with lokivetmab in canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 33(1):68-e22.

BLASKOVIC, M.; ROSENKRANTZ, W.; NEUBER, A.; SAUTER-LOUIS, C.; MUELLER, R. 2014. The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. *Vet. J.* 199(1):39-43.

BLAKE, J.; KEIL, D.; KWOCHKA, K.; PALMA, K.; SCHOFIELD, J. 2017. Evaluation of a single-administration ototopical treatment for canine otitis externa: a randomized trial. *Vet. Rec. Open* 4(1):1-8.

BLOOM, P.; ROSSER, E. 2001. Efficacy of once-daily clindamycin hydrochloride in the treatment of superficial bacterial pyoderma in dogs. *JAAHA* 37(6), 537-542.

BORIO, S.; COLOMBO, S.; LA ROSA, G.; DE LUCIA, M.; DAMBORG, P.; GUARDABASSI, L. 2015. Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. *Vet. Dermatol.* 26(5):339-e72.

CADOT, P.; HENSEL, P.; BENSIGNOR, E.; HADJAJE, C.; MARIGNAC, G.; BECO, L.; FONTAINE, J.; JAMET, J.; GEORGESCU, G.; CAMPBELL, K.; CANNON, A.; OSBORN, S.; MESSINGER, L.; GOGNY-GOUBERT, M.; DUBREUIL, P.; MOUSSY, A.; HERMINE, O. 2011. Masitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Vet. Dermatol.* 22(6):554-564.

CAVANA, P.; PETIT, J.; PERROT, S.; GUECHI, R.; MARIGNAC, G.; REYNAUD, K.; GUILLOT, J. 2015. Efficacy of a 2% climbazole shampoo for reducing *Malassezia* population sizes on the skin of naturally infected dogs. *JMM* 25(4):268-273.

CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. 2009. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Levels of Evidence. [en línea] <<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>> [consulta: 07 - 07- 2021].

CHERMPRAPAI, S.; EDERVEEN, T.; BROERE, F.; BROENS, E.; SCHLOTTER, Y.; VAN, S.; BOEKHORSTD, J.; VAN, S.; RUTTEN, V. 2019. The bacterial and fungal

microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an exploratory study. *Veter. Microbiol.* 229:90-99.

CORNEGLIANI, L.; VERCELLI, A.; SALA, E.; MARSELLA, R. 2012. Transepidermal water loss in healthy and atopic dogs, treated and untreated: a comparative preliminary study. *Vet Dermatol.* 23(1):41-44.

COSGROVE, S.; WREN, J.; CLEAVER, D.; WALSH, K.; FOLLIS, S.; KING, V.; TENA, J.; STEGEMANN, M. 2013. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 24(6):587-e142.

COSGROVE SB, CLEAVER DM, KING VL, GILMER AR, DANIELS AE, WREN JA, STEGEMANN MR. 2015. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol.* 26(3):171-e35.

DEBOER, D.; VERBRUGGE, M.; MORRIS, M. 2016. Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT). *Vet. Dermatol.* 27(2):82-e24.

DI CERBO, A.; CENTENARO, S.; BERIBÈ, F.; LAUS, F.; CERQUETELLA, M.; SPATERNA, A.; GUIDETTI, G.; CANELLO, S.; TERRAZZANO, G. 2016. Clinical evaluation of an antiinflammatory and antioxidant diet effect in 30 dogs affected by chronic otitis externa: preliminary results. *Vet. Res. Commun.* 40(1):29-38.

DIP, R.; CARMICHAEL, J.; LETELLIER, I.; STREHLAU, G.; ROBERTS, E.; BENSIGNOR, E.; ROSENKRANTZ, W. 2013. Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. *BMC Vet. Res.* 9(173):1-10.

DRAG-PHARMA. s.f. Vademécum veterinario: Regepipel® Plus – Shampoo. [en línea] <www.dragpharma.cl/printvademecum/vademecum> [consulta: 26-02- 2022].

EICHENSEER, M.; JOHANSEN, C.; MUELLER, R. 2013. Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Vet Rec.* 173(17).

ELANCO. s.f. Neptra®: la solución de una sola dosis para la otitis externa [en línea] <<https://campaign.elanco.com/es-cl/neptra>> [consulta: 26-02-2022].

ESUMI, M., KANDA, S., SHIMOURA, H., HSIAO, Y. H., & IYORI, K. 2021. Preliminary evaluation of two bathing methods for the management of *Malassezia* overgrowth in dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 32(3):228-e59.

FAVROT, C.; STEFFAN, J.; SEEWALD, W.; PICCO, F. 2010. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet. Dermatol.* 21(1):23-31.

FISCHER, N.; ROSTAHER, A.; FAVROT, C. 2016. Intralymphatic immunotherapy: an effective and safe alternative route for canine atopic dermatitis. *SAT.* 158(9):646-652.

FISCHER, N.; TARPATAKI, N.; LEIDI, F.; ROSTAHER, A.; FAVROT, C. 2018. An open study on the efficacy of a recombinant Der f 2 (*Dermatophagoides farinae*) immunotherapy in atopic dogs in Hungary and Switzerland. *Vet. Dermatol.* 29(4):1-6.

FISCHER, N.; MUELLER, R. 2019. Update on Allergen Immunotherapy. *Curr. Derm. Rep.* 49(1):1-7.

FISCHER, N.; ROSTAHER, A.; FAVROT, C. 2020. A comparative study of subcutaneous, intralymphatic and sublingual immunotherapy for the long-term control of dogs with nonseasonal atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 31(5):365-e96.

FORSTER, S.; REAL, T.; DOUCETTE, K.; KING, S. 2018. A randomized placebo-controlled trial of the efficacy and safety of a terbinafine, florfenicol and betamethasone topical ear formulation in dogs for the treatment of bacterial and/or fungal otitis externa. *BMC Vet. Res.* 14(1):1-11.

FREGENEDA, J.; NICOLÁS, J.; REJAS, J.; CARVAJAL, A. 2020. Preliminary evaluation of two commercial ear solutions in the treatment of canine otitis externa. JSAP 61(9):547-553.

FUJIMURA M.; NAKATSUJI Y.; FUJIWARA S.; RÈME C.; GATTO H. 2011. Spot-on skin lipid complex as an adjunct therapy in dogs with atopic dermatitis: an open pilot study. Vet Med Int. 2011:1-5.

FUJIMURA, M.; ISHIMARU, H. 2014. Influence of a Diester Glucocorticoid Spray on the Cortisol Level and the CCR4 (+) CD4 (+) Lymphocytes in Dogs with Atopic Dermatitis: Open Study. J Vet Med. 2014:1-5.

FUJIMURA, M.; ISHIMARU, H. 2016. Rush sublingual immunotherapy in canine atopic dermatitis: a prospective pilot study. Pol. J. Vet. Sci. 19(1):3-6.

FUJIMURA, M.; NAKATSUJI, Y.; ISHIMARU, H. 2016. Cyclosporin A treatment in intrinsic canine atopic dermatitis (atopic-like dermatitis): open trial study. Pol. J. Vet. Sci. 19(3):567-572.

GONZÁLEZ, J.; ZALVE, V.; FERNÁNDEZ-CALDAS, E.; CASES, B.; SUBIZA, J.; CASANOVAS, M. 2018. A pilot study of immunotherapy in dogs with atopic dermatitis using a mannan-Dermatophagoides farinae allergoid targeting dendritic cells. Vet Dermatol. 29(5):449-e152.

HAN C, CHAN WY, HILL PB. 2020. Prevalence of positive reactions in intradermal and IgE serological allergy tests in dogs from South Australia, and the subsequent outcome of allergen-specific immunotherapy. Aust Vet J. 98(1-2):17-25.

HENSEL, P.; AUSTEL, M.; WOOLEY, R.; KEYS, D.; RITCHIE, B. 2009. In vitro and in vivo evaluation of a potentiated miconazole aural solution in chronic *Malassezia* otitis externa in dogs. Vet. Dermatol. 20(5-6):429-434.

HENSEL, P.; SANTORO, D.; FAVROT, C.; HILL, P.; GRIFFIN, C. 2015. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. BMC Vet. 11(196):1-13.

HILLIER, A.; LLOYD, D.; WEESE, J.; BLONDEAU, J.; BOOTHE, D.; BREITSCHWERDT, E.; GUARDABASSI, L.; MARK, P.; SHELLEY, R.; JOHN, T.; JANE, S.; SYKES, J. 2014. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet. Dermatol.* 25(3):163-e43.

HNILICA, K.; PATTERSON, A. 2016a. Hypersensitivity Disorders. **In:** Small Animal Dermatology-E-Book: A Color Atlas and Therapeutic Guide. 4th ed. Elsevier. Missouri, EE. UU. pp. 188-244.

HNILICA, K.; PATTERSON, A. 2016b. Bacterial Skin Diseases. **In:** Small Animal Dermatology-E-Book: A Color Atlas and Therapeutic Guide. 4th ed. Elsevier. Missouri, EE. UU. pp. 45-93.

HNILICA, K.; PATTERSON, A. 2016c. Fungal Skin Diseases. **In:** Small Animal Dermatology-E-Book: A Color Atlas and Therapeutic Guide. 4th ed. Elsevier. Missouri, EE. UU. pp. 94-131.

HOBI, S.; MUELLER, R. 2014. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl. Prax. Ausg. K.: Kleintiere - Heimtiere*, 42(3):162-173.

HORSPOOL, L.; VAN, P.; VAN, R.; MAWHINNEY, I. 2004. Treatment of canine pyoderma with ibafloxacin and marbofloxacin-fluoroquinolones with different pharmacokinetic profiles. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 27(3), 147-153.

HSIAO, Y.; IMANISHI, I.; IYORI, K. 2021. Efficacy of olanexidine gluconate in canine superficial pyoderma: a randomized, single-blinded, controlled trial. *Vet. Dermatol.* 32(6):664-e174.

JUNG, J.; NAM, E.; PARK, S.; HAN, S.; HWANG, C. 2013. Clinical use of a ceramide-based moisturizer for treating dogs with atopic dermatitis. *J. Vet. Sci.* 14(2):199-205.

KAWANO, K.; MIZUNO, T. 2017. A pilot study of the effect of pullulan-conjugated Der f 2 allergen-specific immunotherapy on canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 28(6):583-e141.

KING, S.; DOUCETTE, K.; SEEWALD, W.; FORSTER, S. 2018. A randomized, controlled, single-blinded, multicenter evaluation of the efficacy and safety of a once weekly two dose otic gel containing florfenicol, terbinafine and betamethasone administered for the treatment of canine otitis externa. *BMC Vet. Res.* 14(1):1-9.

KOVALIK, M.; TASZKUN, I.; POMORSKI, Z.; KOZAK, M.; POMORSKA, D.; SZCZEPANIK, M.; WILKOLEK, P.; PALENIK, L.; SHAW, D.; VAN, A.; THODAY, K. 2011a. Evaluation of a human generic formulation of ciclosporin in the treatment of canine atopic dermatitis with in vitro assessment of the functional capacity of phagocytic cells. *Vet. Rec.* 168(20):537-537.

KOVALIK, M.; THODAY, K.; HANDEL, I.; BRONSVOORT, B.; EVANS, H.; VAN, A.; MELLANBY, R. 2011b. Ciclosporin A therapy is associated with disturbances in glucose metabolism in dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 22(2):173-180.

KOVALIK, M.; MELLANBY, R.; EVANS, H.; BERRY, J.; VAN, A.; THODAY, K. 2012a. Ciclosporin therapy is associated with minimal changes in calcium metabolism in dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 23(6):481-e91.

KOVALIK, M.; THODAY, K.; EVANS, H.; VAN DEN, A.; MELLANBY, R. 2012b. Prednisolone is associated with an increase in serum insulin but not serum fructosamine concentrations in dogs with atopic dermatitis. *Vet J.* 192(2):212-216.

KOVALIK, M.; THODAY, K.; EVANS, H.; BERRY, J.; VAN DEN, A.; MELLANBY, R. 2012c. Short-term prednisolone therapy has minimal impact on calcium metabolism in dogs with atopic dermatitis. *Vet J.* 193(2):439-442.

LITTLE, P.; KING, V.; DAVIS, K.; COSGROVE, S.; STEGEMANN, M. 2015. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and

ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet. Dermatol.* 26(1):23-e8.

LITZLBAUER, P.; WEBER, K.; MUELLER, R. 2014. Oral and subcutaneous therapy of canine atopic dermatitis with recombinant feline interferon omega. *Cytokine* 66(1):54-59.

LOEFFLER, A.; COBB, M.; BOND, R. 2011. Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. *Vet. Rec.* 169(10):249-253.

LOURENÇO, A.; SCHMIDT, V.; SAO, B.; NOBREGA, D.; NUNES, T.; DUARTE-CORREIA, J; MATÍAS, D.; MARUHASHI, E.; RÈME, C.; NUTTALL, T. 2016. Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo controlled pilot study. *Vet. Dermatol.* 27(2):88-e25.

LYSKOVA, P.; VYDRZALOVA, M.; MAZUROVA, J. 2007. Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria and yeasts isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa. *J. Vet. Med. A*, 54(10):559-563.

MARSELLA, R. 2012. Are transepidermal water loss and clinical signs correlated in canine atopic dermatitis? A compilation of studies. *Vet Dermatol.* 23(3):238-e49.

MARSELLA, R.; SOUSA, C.; GONZALES, A.; FADOK, V. 2012. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 241(2):194-207.

MARSELLA R; AHRENS K. 2018. A pilot study on the effect of oclacitinib on epicutaneous sensitization and transepidermal water loss in a colony of atopic Beagle dogs. *Vet Dermatol.* 29(5):439-e146.

MARSELLA, R.; AHRENS, K.; SANFORD, R.; TRUJILLO, A.; MASSRE, D.; SOEBERDT, M.; ABELS, C. 2019. Double blinded, vehicle controlled crossover study on the efficacy of a topical endocannabinoid membrane transporter inhibitor in atopic Beagles. *Arch. Dermatol. Res.* 311(10):795-800.

MARSELLA, R.; SEGARRA, S.; AHRENS, K.; ALONSO, C.; FERRER, L. 2020a. Topical treatment with SPHINGOLIPIDS and GLYCOSAMINOGLYCANS for canine atopic dermatitis. BMC Vet. Res. 16(1):1-10.

MARSELLA, R.; AHRENS, K.; WILKES, R.; TRUJILLO, A.; DORR, M. 2020b. Comparison of various treatment options for canine atopic dermatitis: a blinded, randomized, controlled study in a colony of research atopic Beagle dogs. Vet. Dermatol. 31(4): 284-e69.

MAYNARD, L.; RÈME, C.; VIAUD, S. 2011. Comparison of two shampoos for the treatment of canine *Malassezia* dermatitis: a randomized controlled trial. JSAP 52(11):566-572.

MCFADDEN, R.; HEINRICH, N.; HAARSTAD, A.; TOMLINSON, D. 2017. A double-blinded, randomized, controlled crossover evaluation of a zinc methionine supplement as an adjunctive treatment for canine atopic dermatitis. Vet. Dermatol. 28(6):569-e138.

MICHELS, G.; RAMSEY, D.; WALSH, K.; MARTINON, O.; MAHABIR, S.; HOEVERS, J.; WALTERS, R.; DUNHAM, S. 2016. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. Vet. Dermatol. 27(6):478-e129.

MICHELS, G.; WALSH, K.; KRYDA, K.; MAHABIR, S.; WALTERS, R.; HOEVERS, J.; MARTINON, O. 2016b. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. Vet. Dermatol. 27(6):505-e136.

MOYAERT, H.; VAN BRUSSEL, L.; BOROWSKI, S.; ESCALADA, M.; MAHABIR, S.; WALTERS, R.; STEGEMANN, M. 2017. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. Vet. Dermatol. 28(6):1-13.

MUELLER, R.; HOBI, S. 2014. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl. Prax. Ausg. K.: Kleintiere - Heimtiere*, 42(03):162–173.

MUELLER, R. 2019. Update on Allergen Immunotherapy. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 49(1):1-7.

MÜLLER, M. R., LINEK, M., LÖWENSTEIN, C., RÖTHIG, A., DOUCETTE, K., THORSTENSEN, K., & MUELLER, R. S. 2016. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet. J.* 210:77-81.

MURAYAMA, N.; NAGATA, M.; TERADA, Y.; SHIBATA, S.; FUKATA, T. 2010. Efficacy of a surgical scrub including 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. *Vet. Dermatol.* 21(6):586-592.

MURAYAMA, N.; TERADA, Y.; OKUAKI, M.; NAGATA, M. 2011. Dose assessment of 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. *Vet. Dermatol.* 22(5):449-453.

NAM, E.; PARK, S.; JUNG, J.; HAN, S.; YOUN, H.; CHAE, J.; HWANG, C. 2012. Evaluation of the effect of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis. *J. Vet. Sci.* 13(2):187-191.

NARDONI, S.; MUGNAINI, L.; PISTELLI, L.; LEONARDI, M.; SANNA, V.; PERRUCCI, S.; PISSERI, F.; MANCIANTI, F. 2014. Clinical and mycological evaluation of an herbal antifungal formulation in canine *Malassezia* dermatitis. *JMM* 24(3):234-240.

NEGRE, A.; BENSIGNOR, E.; GUILLOT J. 2009. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for *Malassezia* dermatitis in dogs. *Vet Dermatol.* 20(1):1-12.

NUTTALL T.; MCEWAN N.; BENSIGNOR, E.; CORNEGLIANI, L.; LÖWENSTEIN, C.; RÈME, C. 2012. Comparable efficacy of a topical 0.0584%

hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 23(1):4-10.

NUTTALL, T.; URI, M.; HALLIWELL, R. 2013. Small Animal Dermatology: Canine Atopic Dermatitis – what have we learned? *Vet. Rec.* 172(8):201-207.

NUTTALL, T.; MARSELLA, R.; ROSENBAUM, M.; GONZALES, A.; FADOK, V. 2019. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 254(11):1291-1300.

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

OLIVRY, T.; SARIDOMICHELAKIS, M.; NUTTALL, T.; BENSIGNOR, E.; GRIFFIN, C.; HILL, P. 2014. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol.* 25(2):77-85.

OLIVRY, T.; DEBOER, D.; FAVROT, C.; JACKSON, H.; MUELLER, R.; NUTTALL, T.; PRÉLAUD, P. 2015. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet. Res.* 11(1):1-15.

OLIVRY, T.; PAPS, J.; DUNSTON, S. 2017. Proof of concept of the preventive efficacy of high-dose recombinant mono-allergen immunotherapy in atopic dogs sensitized to the *Dermatophagoides farinae* allergen Der f 2. *Vet. Dermatol.* 28(2):183-e40.

ORBAY, K.; MIRANDA, R.; ORBAY, M. 2020. INVITED ARTICLE: Building Journal Impact Factor Quartile into the Assessment of Academic Performance: A Case Study. *Particip. Educ. Res.* 7(2), 1-13.

PAGE, M.; MCKENZIE, J.; BOSSUYT, P.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.; MULROW, C.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.; MOHER, D. 2021. Updating guidance

for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J. Clin. Epidemiol.* 134:103-112.

PALAVICINO, M. 2016. Descripción de perros diagnosticados con dermatitis atópica en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Facultad, entre los años 2002 y 2012. Proyecto de Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. Universidad de Chile, Medicina Veterinaria. 44 pp.

PARADIS, M.; ABBEY, L.; BAKER, B.; COYNE, M.; HANNIGAN, M.; JOFFE, D.; PUKAY, B.; TRETTIEN, A.; WAISGLASS, S.; WELLINGTON, J. 2001. Evaluation of the clinical efficacy of marbofloxacin (Zeniquin) tablets for the treatment of canine pyoderma: an open clinical trial. *Vet. Dermatol.* 12(3): 163-169.

PATEL, A.; FORSYTHE, P. 2010. Prurito con pápulas y/o costras y/o descamación. **In:** *Dermatología en Pequeños Animales*, 1th Edición. Editorial Elsevier. Barcelona, España. pp. 21-74.

PINCHBECK, L.; HILLIER, A.; KOWALSKI, J.; KWOCZKA, K. 2002. Comparison of pulse administration versus once daily administration of itraconazole for the treatment of *Malassezia pachydermatis* dermatitis and otitis in dogs. *JAVMA* 220(12):1807-1812.

PLANT, J.; NERADILEK, M. 2016. Effectiveness of regionally-specific immunotherapy for the management of canine atopic dermatitis. *BMC Vet. Res.* 13(1):1-6.

PLEVNIK, A.; SALOBIR, J.; LEVART, A.; TAVČAR, G.; NEMEC, A.; KOTNIK, T. 2014. Vitamin E supplementation in canine atopic dermatitis: improvement of clinical signs and effects on oxidative stress markers. *Vet. Rec.* 175(22):1-5.

POPA, I.; PIN, D.; REMOUÉ, N.; OSTA, B.; CALLEJON, S.; VIDEMONT, E.; GATTO, H.; PORTOUKALIAN, J.; HAFTEK, M. 2011. Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Vet. Res. Commun.* 35(8):501-509.

PUIGDEMONT, A.; BRAZÍS, P.; ORDEIX, L.; DALMAU, A.; FUERTES, E.; OLIVAR, A.; PÉREZ, C.; RAVERA, I. 2013. Efficacy of a new topical cyclosporine A formulation in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet. J.* 197(2):280–285.

PUIGDEMONT, A.; D'ANDREANO, S.; RAMIÓ-LLUCH, L.; CUSCÓ, A.; FRANCINO, O.; BRAZIS, P. 2021. Effect of an anti-inflammatory pomegranate otic treatment on the clinical evolution and microbiota profile of dogs with otitis externa. *Vet. Dermatol.* 32(2):158-e37.

RAMIÓ, L.; BRAZÍS, P.; FERRER, L.; PUIGDEMONT, A. 2020. Allergen-specific immunotherapy in dogs with atopic dermatitis: is owner compliance the main success-limiting factor? *Vet. Rec.* 187(12):1-6.

RÈME, C.; PIN, D.; COLLINOT, C.; CADIERGUES, M.; JOYCE, J.; FONTAINE, J. 2006. The efficacy of an antiseptic and microbial anti-adhesive ear cleanser in dogs with otitis externa. *Vet. Ther.* 7(1):15-26.

ROUGIER, S.; BORELL, D.; PHEULPIN, S.; WOEHLÉ, F.; BOISRAMÉ, B. 2005. A comparative study of two antimicrobial/anti-inflammatory formulations in the treatment of canine otitis externa. *Vet. Dermatol.* 16(5):299-307.

RUEDA, M. Manejo de la dermatitis atópica canina, un desafío para el médico veterinario. 2021. Repositorio Institucional UCC. [en línea] <<https://repository.ucc.edu.co/handle/20.500.12494/33959>> [consulta: 05-07-2021]

RYBNÍČEK, J.; LAU-GILLARD, P.; HARVEY, R.; HILL, P. 2009. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet. Dermatol.* 20(2):115–122.

SAEVIK, B.; BERGVALL, K.; HOLM, B.; SAIJONMAA, L.; HEDHAMMAR, A.; LARSEN, S.; KRISTENSEN, F. 2004. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 15(3):137-145.

SANTORO, D.; MARSELLA, R.; PUCHEU-HASTON, C.M.; EISENSCHENK, M.N.; NUTTALL, T.; BIZIKOVA, P. 2015. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Vet. Dermatol.* 26(2):1-12.

SANTORO, D. 2019. Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update. *Vet. Clin. Small Anim.* 49(1): 9–26.

SANTORO, D.; FAGMAN, L.; ZHANG, Y.; FAHONG Y. 2021. Clinical efficacy of spray-based heat-treated lactobacilli in canine atopic dermatitis: a preliminary, open-label, uncontrolled study. *Vet Dermatol.* 32(2):114-e23.

SCHMIDT, V.; MCEWAN, N.; VOLK, A.; HELPS, J.; MORRELL, K.; NUTTALL, T. 2010. The glucocorticoid sparing efficacy of Phytopica™ in the management of canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 21(1):97-105.

SCIMAGO. s.f. SJR - SCImago Journal & Country Rank. [en línea] <<http://www.scimagojr.com>> [consulta: 01-02-2022].

SCOTT, D.; PETERS, J.; MILLER J. 2006. Efficacy of orbifloxacin tablets for the treatment of superficial and deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs. *Can. Vet. J.* 47(10):999-1.002.

SJÖSTRÖM, Y.; MELLOR, P.; BERGVALL, K. 2017. A novel non-azole topical treatment reduces *Malassezia* numbers and associated dermatitis: a short term prospective, randomized, blinded and placebo-controlled trial in naturally infected dogs. *Vet. Dermatol.* 29(1):14-e7.

STEGEMANN, M.; COATI, N.; PASSMORE, C.; SHERINGTON, J. 2007. Clinical efficacy and safety of cefovecin in the treatment of canine pyoderma and wound infections. *JSAP* 48(7):378-386.

SZCZEPANIK, M.; WILKOLEK, P.; GOŁYŃSKI, M.; SITKOWSKI, W.; TASZKUN, I.; TOCZEK, W. 2019. The influence of treatment with lokivetmab on transepidermal water loss (TEWL) in dogs with spontaneously occurring atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 30(4):330-e93.

SZCZEPANIK, M.; POPIEL, J.; CEKIERA, A.; POMORSKA, D.; KARAŚ, J.; ŚCISKALSKA, M.; OCZKOWSKA, K.; TAUBE, M.; OLENDER, V.; PARYS, P. 2020. Evaluation of the clinical efficiency of lokivetmab in client privately owned atopic dogs - multicenter study. *Pol. J. Vet. Sci.* 23(2):191-195.

TAKAHASHI, J.; KANDA, S.; IMANISHI, I.; HISANO, T.; FUKAMACHI, T.; TAGUCHI, N.; MOMIYAMA, S.; NISHIYAMA, S.; MOTEGI, T.; IYORI, K. 2020. Efficacy and safety of 0.0584% hydrocortisone aceponate topical spray and systemic oclacitinib combination therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Vet. Dermatol.* 32(2):1-9.

TAMAMOTO, C.; PAPS, J.; OLIVRY, T. 2019. Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? *Vet. Dermatol.* 30(2):98-e26.

TASZKUN, I. 2010. The evaluation of Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) test in dogs with atopic dermatitis (AD) treated with cyclosporine or prednisone. *Pol. J. Vet. Sci.* 13(4): 681-688.

TIMM, K.; MUELLER, R.; NETT-METTLER, C. 2018. Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 29(2):1-7.

TOMA, S.; COLOMBO, S.; CORNEGLIANI, L.; PERSICO, P.; GALZERANO, M.; GIANINO, M.; NOLI, C. 2008. Efficacy and tolerability of once-daily cephalexin in canine superficial pyoderma: an open controlled study. *JSAP* 49(8):384-391.

TRETTNER, S.; MUELLER, R. 2011. The influence of topical unsaturated fatty acids and essential oils on normal and atopic dogs. *JAAHA.* 47(4):236-240.

VERCELLI, C.; PASQUETTI, M.; GIOVANNETTI, G.; VISIONI, S.; RE, G.; GIORGI, M.; GAMBINO, G.; PEANO, A. 2021. In vitro and in vivo evaluation of a new phytotherapeutic blend to treat acute external otitis in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 44(6):910-918.

VOGET, M.; ARMBRUSTER, M.; MEYER, M. 2012. Antibiotic plasma levels in dogs with otitis externa treated routinely with various topical preparations. Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. 125(11-12):441-448.

WAGNER, I.; GEH, K.; HUBERT, M.; WINTER, G.; WEBER, K.; CLASSEN, J.; KLINGER, C.; MUELLER, R. S. 2017. Preliminary evaluation of cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotides bound to gelatine nanoparticles as immunotherapy for canine atopic dermatitis. Vet. Rec. 181(5):1-6.

WAN, J. 2014. A case of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) pyoderma in a Labrador retriever dog. Can. Vet. J. 55(11):1100-1101.

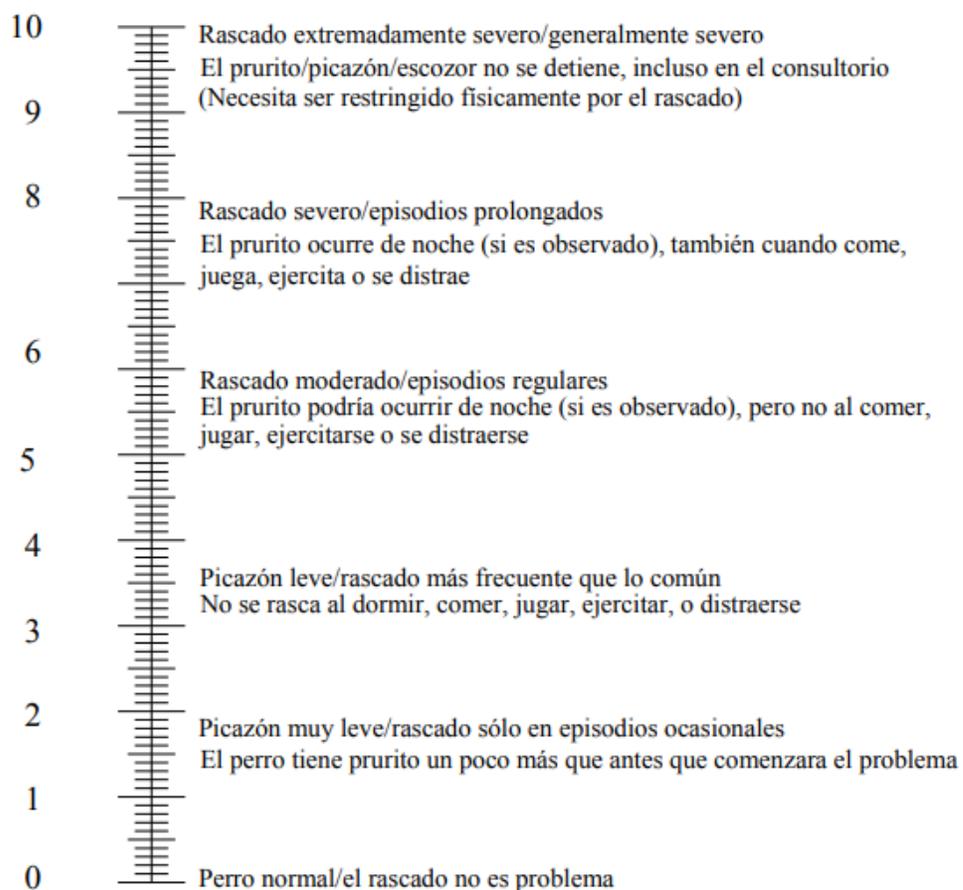
WHITE A.; SANTORO D.; AHRENS, K.; MARSELLA, R. 2018. Single blinded, randomized, placebo-controlled study on the effects of ciclosporin on cutaneous barrier function and immunological response in atopic Beagles. Vet. Immunol. Immunopathol. 197:93-101.

WIDMER, G.; FERRER, L.; FAVROT, C.; PAPS, J.; HUYNH, K.; OLIVRY, T. 2018. Glucocorticosteroids and ciclosporin do not significantly impact canine cutaneous microbiota. BMC Vet. Res. 14(51):1-8.

ZAJAC, M.; SZCZEPANIK, M.; WILKOLEK, P.; ADAMEK, L.; POMORSKI, Z. 2015. The influence of non-specific anti-pruritus treatment with cyclosporine A on transepidermal water loss (TEWL) in natural atopic dermatitis in dogs. Pol. J. Vet. Sci. 18(2):415-424.

9. ANEXOS

Anexo A. Escala analógica visual del prurito (PVAS).



Fuente: traducido de Rybníček *et al.*, (2009).

Anexo B. Índice de extensión y gravedad de la dermatitis atópica canina (CADESI).

CADESI-04 (ICADA)		Eritema	Liquenificación	Excoriación y/o alopecia	TOTAL
Área perilabial (izquierda y derecha juntas)		1			
Pinea medial (pinea cóncava)	Izquierda	2			
	Derecha	3			
Axila	Izquierda	4			
	Derecha	5			
Patas delanteras (Lados dorsal y palmar combinados)	Izquierda	6			
	Derecha	7			
Patas traseras (Lados dorsal y palmar combinados)	Izquierda	8			
	Derecha	9			
Flexor cubital (pliegues del codo)	Izquierda	10			
	Derecha	11			
Metacarpo palmar (desde almohadillas carpales a metacarpales)	Izquierda	12			
	Derecha	13			
Flancos	Izquierda	14			
	Derecha	15			
Áreas inguinales (ingle)	Izquierda	16			
	Derecha	17			
Abdomen		18			
Perineo (Desde vulva/escroto a ano)		19			
Cola ventral (proximal)		20			
Grado cada sitio y cada tipo de lesión: <i>Ninguna: cero; leve: 1; moderada: 2; severa: 3</i>		Puntaje TOTAL (20x3x3=180)			

Fuente: Anticevic (s.f.).

Anexo C. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos tópicos para el protocolo terapéutico de DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Marsella <i>et al.</i> , 2020a	8 semanas	Atopivet® Spot-on (0,5% esfingolípidos y 0,5% GAGs. 1 gota en cada área (pipeta monodosis de 2 mL por perro). 2 veces/semana.	CADESI, prurito (PVAS y cámara). TEWL. Perfil bioquímico y hemograma. 12 perros Beagle con DAC.	Atopivet® reduce el prurito, sin efectos secundarios a corto plazo. No aumentaron ceramidas, pero si los niveles cutáneos de ácidos grasos poliinsaturados.	I	A	Q1	CONFLICTO DE INTERÉS
Blaskovic <i>et al.</i> , 2014.	8 semanas	Pomada con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y aceites esenciales: en cuello dorsal una vez a la semana.	CADESI y puntuaciones de prurito al inicio y final. 48 perros con DAC.	Mejora $\leq 50\%$ en CADESI y puntuaciones de prurito. Sin reacciones adversas.	I	B	Q1	SELECCIONADO
Lourenço <i>et al.</i> , 2016.	180 días	Aerosol de aceponato de hidrocortisona al 0.0584% por 2 días consecutivos a la semana (hasta remisión)	CADESI, cada 2 semanas por 45 días, luego mensual. 41 perros con DAC.	El tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor. Terapia eficaz y bien tolerada, sin efectos adversos.	I	B	Q1	SELECCIONADO
Puigdemont <i>et al.</i> , 2013.	6 semanas	Ciclosporina A tópica: cada 12 horas en lesión focalizada.	Antes y 21 y 45 días. 32 perros con DAC moderado a severo (17/32).	Respuesta a las 3 semanas. El 87,5% redujo el prurito $\leq 50\%$.	I	B	Q1	RESPUESTA LENTA

Anexo D. Cuadro comparativo resumido (n=10), respecto a la selección de tratamientos sistémicos para el protocolo terapéutico de DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Marsella <i>et al.</i> , 2020b.	4 semanas	Oclacitinib: 0,5 mg/kg BID (14 días), luego SID (14 días). Ciclosporina: 5 mg/kg SID (28 días). Lokivetmab: una vez por vía subcutánea 2 mg/kg. Prednisona (0,5 mg/kg): BID por 14 días, luego SID por 14 días, luego cada 48 h por 14 días.	CADESI, prurito (PVAS y cámaras), piel (TEWL e hidratación). 19 perros Beagle con DAC.	Oclacitinib, lokivetmab y prednisona acción más rápida (2 semanas) que ciclosporina. Lokivetmab previno los brotes. Prednisona no efectiva en días alternos.	I	A	Q1	SELECCIONADO
Cosgrove <i>et al.</i> , 2013.	126 días	Oclacitinib: 0,4-0,6 mg/kg cada 12 h por 14 días, luego cada 24 h por 112 días	Purito (EVA) los días 0, 1, 2, 7, 14, 28, 56, 84 y 112. CADESI los días 0, 14, 28, 56, 84 y 112. 299 perros con DAC.	Oclacitinib: control rápido, eficaz y seguro, con una mejora sustancial en EVA y CADESI (48,4% entre los días 14 y 28).	I	B	Q1	SELECCIONADO
Saevik <i>et al.</i> , 2004.	12 semanas	Prednisolona: 5 mg/día (cambio de dosis según prurito) y ácidos grasos: n-6 (10,8 a 53,6 mg) y n-3 (0,6–3 mg), 1-3 comprimidos según peso vivo.	Clasificación de lesiones día 0, 42 y 84. Prurito (VAS) diario por tutor, citología. 60 perros con DAC.	Día 64 a 84 disminución de dosis de prednisolona fue estadísticamente significativa.	I	B	Q1	SELECCIONADO
McFadden <i>et al.</i> , 2017.	24 semanas	Zinc elemental (1,6 mg/kg), oral, cada 24 h. Semana 8: ciclosporina (CsA) se redujo dosis desde días alternos a semanal o glucocorticoide (GC): dosis redujo en un 50%.	Lesión (CADLI) y prurito (VAS), semanas 8,12, 20 y 24. 36 perros con DAC y CsA o glucocorticoides GC.	CsA: CADLI de 11,9 a 6,0 (44%). GC: CADLI de 10,9 a 5,0 y VAS de 7,4 a 3,2 (55%). Infección cutánea (78%).	I	B	Q1	FALTA DE EVIDENCIA

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Müller <i>et al.</i> , 2016.	12 semanas	Ácidos grasos (AG): omega-3, oral, por 12 semanas. Ciclosporina: dosis se redujo al 25%, si lesiones disminuían al 25%.	CADESI, escala de prurito y encuesta tutor cada 4 semanas. 30 perros con DAC y ciclosporina.	AG disminuyeron dosis de ciclosporina de 4,1 mg a 2,6 mg. El prurito se controló mejor. Efectos adversos leves.	I	B	Q1	CONFLICTO DE INTERÉS
Schmidt <i>et al.</i> , 2010.	56 días	Phytopyca [®] (hiervas chinas): 200 mg/kg/día. Metil-prednisolona (Mp): 0,4 mg/kg/día (ajuste según prurito).	CADESI y prurito (PVAS), día 0, 28 y 56. 22 perros con DAC.	La dosis acumulada de Mp y PVAS fueron más bajas con Phytopyca. Efectos adversos (3 perros).	I	B	Q1	FALTA DE EVIDENCIA
Takahashi <i>et al.</i> , 2020.	28 días	Aceponato de hidrocortisona 0,0584% (AH) una al día por 7 días, luego cada dos días, y oclacitinib (0,4-0,6 mg/kg) cada 12 h por 14 días, luego cada 24 h por 14 días.	CADESI y prurito (PVAS) cada 7 días. Análisis de sangre y orina cada 14 días. 18 perros con DAC.	La reducción media con AH fue significativa, PVA y CADESI en D21 (59,9% vs 27,6%) y D28 (56,0% vs 30,5%).	I	B	Q1	SE CONSIDERARON OTROS ESTUDIOS PARA ESTOS FÁRMACOS
Moyaert <i>et al.</i> , 2017.	3 meses	Ciclosporina: 5 mg/kg/día o Lokivetmab: 1-3,3 mg/kg/mes	Prurito (PVAS) y CADESI. 274 perros con DAC	<u>El día 28.</u> PVAS: Lokivetmab (51,90%) frente a ciclosporina (43,72%). En CADESI: Lokivetmab (54,17) frente a ciclosporina (56,86%).	II	B	Q1	SELECCIONADO
Cosgrove <i>et al.</i> , 2015.	644 días	Oclacitinib: 0,4 a 0,6 mg/kg cada 12 h por 14 días, luego cada 24 h por 630 días máximo.	Prurito y dermatitis (EVA modificada). Encuesta tutor cada 90 días. 247 perros con DAC.	Reducción $\geq 50\%$ hasta el día 90 fue del 63,9% en prurito y del 66,4% para la dermatitis.	II	B	Q1	SELECCIONADO

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Little <i>et al.</i> , 2015.	12 semanas	Oclacitinib oral (0,4 a 0,6 mg/kg cada 12 h durante 14 días, luego cada 24 h) o ciclosporina oral (3,2 a 6,6 mg/kg cada 24 h) durante 12 semanas.	Prurito (EVA) y CADESI. 226 perros con DAC.	Reducción de prurito al 61,0% con oclacitinib y 61,5% con ciclosporina . Más reacciones adversas con ciclosporina y mayor tiempo de respuesta.	II	B	Q1	SELECCIONADO

Anexo E. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos con anticuerpos monoclonales para el protocolo terapéutico de DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Marsella <i>et al.</i> , 2020b.	4 semanas	Oclacitinib o ciclosporina o prednisona o lokivetmab : una vez por vía subcutánea 2 mg/kg.	Lesiones (CADESI), prurito (PVAS y cámaras), piel (TEWL e hidratación). 19 perros Beagle con DAC.	Oclacitinib, lokivetmab y prednisona acción más rápida (2 semanas) que ciclosporina. Lokivetmab previno los brotes. Prednisona no efectiva en días alternos.	I	A	Q1	AGREGADO EN SISTÉMICOS
Michels <i>et al.</i> , 2016a	56 días	Lokivetmab : 0,125, 0,5 o 2,0 mg / kg (dosis única).	CADESI (día 0, 7, 14, 28, 42 y 56). Prurito (EVA; día 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56). 211 perros con DAC crónica.	Dosis de 2 mg/kg : mayor reducción en prurito (días 1-49) y CADESI (días 7-56).	I	B	Q1	AGREGADO

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Moyaert <i>et al.</i> , 2017.	3 meses	Ciclosporina: 5 mg/kg/día o Lokivetmab: 1-3,3 mg/kg/mes	Prurito (PVAS) y CADESI. 274 perros con DAC.	<u>El día 28.</u> PVAS: Lokivetmab (51,90%) frente a ciclosporina (43,72%). En CADESI: Lokivetmab (54,17) frente a ciclosporina (56,86%).	II	B	Q1	AGREGADO EN SISTÉMICOS
Szczepanik <i>et al.</i> , 2019.	12 semanas	Lokivetmab: cada 4 semanas (3 veces). 1 y 1,76 mg / kg (subcutáneo).	CADESI, prurito (NPS) y TEWL. Inicio, semana 4, 8 y 12. 10 perros con DAC.	TEWL disminuyó significativo en abdomen, zona interdigital, axila e ingle, pero no en tórax. Efecto sobre NPS a los 49 días y CADESI a las 8 semanas.	II	B	Q1	N° DE ANIMALES ES MUY BAJO

Anexo F. Cuadro comparativo resumido (n=5), respecto a la selección de tratamientos con inmunoterapia para el protocolo terapéutico de DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
González <i>et al.</i> , 2018	10 meses	Inmunoterapia alternativa: alergoides polimerizados con manano no oxidado (PM), subcutáneo. 0,2 ml (día 1), 0,5 ml (día 8), 0,5 ml (al mes).	Prurito (PVAS) y puntuación de medicación luego de cada inyección 16 perros con DAC.	PVAS disminuyó de 0,6 a 0,2 (67%) los primeros tres meses. Cada perro mejoró >60%. Sin efectos adversos importantes.	II	B	Q1	FALTA DE EVIDENCIA

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
DeBoer <i>et al.</i> , 2016.	6 meses	Inmunoterapia sublingual: cada 12 h aumentando dosis cada 2 meses. Metilprednisona (Mp): 0,4 mg kg en dosis decreciente.	CADESI, prurito (PVA), IgE e IgG antiácaros cada 2 meses. 10 perros sensibles a los ácaros del polvo con DAC.	4 perros no requirieron la administración de Mp. CADESI pasó de 76,5 a 59 y prurito de 65 a 37.	II	B	Q1	FALTA DE EVIDENCIA
Timm <i>et al.</i> , 2018.	5 meses	Inmunoterapia intralinfática (poplíteo): 0,2 ml con precipitado aluminio, mensual por 3-5 meses.	CADESI, prurito (VAS) y encuesta. Antes, 3 y 12 meses. 51 perros con DAC.	Respuesta clínica rápida: reducción $\geq 50\%$ de CADESI y VAS en 1/5 al mes. Efectos adversos (inflamación de ganglio)	II	B	Q1	SELECCIONADO
Kawano y Mizuno, 2017.	120 días	Inmunoterapia específica (subcutánea): proteína recombinante Der f2-pululano (Allermune HDM): concentración creciente (0,1-10 Ig)	Lesiones (CADLI) y prurito (PVAS) al día 0, 60 y 120. 15 perros con DAC positivos a <i>D. f.</i>	CADLI disminuyó a los 120 días de 21,9 a 9,7 y PVAS de 7,2 a 3,1.	II	B	Q1	BAJO N° DE ANIMALES Y DURACIÓN DEL ESTUDIO
Fischer <i>et al.</i> , 2020.	83 días	Inmunoterapia subcutánea (SCIT; 0,05 – 1 ml), intralinfática (ILIT; 0,2 ml) cada 4 semanas y sublingual (SLIT): 2 veces al día.	Prurito (PVAS), CADESI, puntuación de medicación. Inicio, 1, 3, 6 y 12 meses después. 30 perros con DAC.	SCIT e ILIT mejoraron signología. En recaídas, ILIT tuvo un retorno mayor (60%) que SCIT (16%). Reacción anafiláctica (1).	II	B	Q1	SELECCIONADO

Anexo G. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos de enfermedades secundarias (pioderma superficial) para el protocolo terapéutico de DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Borio <i>et al.</i> , 2015.	4 semanas	Champú (dos veces por semana) y aerosol de digluconato de clorhexidina 4 % (una vez al día) o amoxicilina-ácido clavulánico sistémica (25 mg/kg cada 12 h).	Cultivo y AB, prurito (PVAS), escala de pioderma. 48 perros con pioderma superficial.	Sin diferencias en puntuaciones de pioderma y prurito entre grupos, excepto día 1 (sistémico>tópico). Resolución de signos clínicos en 100%.	I	A	Q1	SELECCIONADO
Murayama <i>et al.</i> , 2011.	7 días	Champú acetato de clorhexidina al 2%: grupo 1, 57 ml/m ² de superficie corporal; grupo 2, 29 ml/m ² ; y grupo 3, 19 ml/m ² . Por 5 minutos, cada 2 días durante 1 semana.	Citología y cultivo día 0, escala de lesiones cutáneas y fotografías (8 áreas), antes y después. 27 perros con PS.	22/27 (81,5%) perros obtuvieron buenas o excelentes respuestas y 5/27 (19,5%) malas o regulares. No hubo diferencias en respuesta de grupos. Sin efectos adversos atribuibles.	I	B	Q1	MENOR DURACIÓN DEL ESTUDIO Y N° DE ANIMALES
Bensignor <i>et al.</i> , 2016.	5 semanas	Cefalexina (15 mg/kg cada 12 h, oral), con/sin spray tópico (PYOClean® Spray) alto en aceites esenciales y ácidos grasos (en la mitad del cuerpo, 0,03 mL/cm ² /día, dos aplicaciones) durante 4 semanas.	Escala de lesiones y signos clínicos (0-20) y citología cada 1 semana. 12 perros con pioderma bacteriano superficial.	En puntuaciones, sitios tratados con <i>spray</i> y placebo un 100% y 96% en semana 4. El 100% de los sitios tratados se consideraron clínica y citológicamente curados en la semana 4, versus 83% placebo.	I	B	Q1	CONFLICTO DE INTERÉS

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Murayama <i>et al.</i> , 2010.	1 semana	Lavado quirúrgico con acetato de clorhexidina al 2 % (C2) o Champú con gluconato de clorhexidina al 4% (C4) 2 veces en 1 semana.	Citología en día 0, escala de lesiones y prurito del 1 al 3. 10 perros con PS.	6/10 (C4) y 7/10 (C2) perros obtuvieron buenas respuestas. La mayoría de los perros también requirieron antibióticos sistémicos.	I	B	Q1	MENOR DURACIÓN DEL ESTUDIO Y N° DE ANIMALES

Anexo H. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos de enfermedades secundarias (otitis externa) para el protocolo terapéutico de DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Forster <i>et al.</i> , 2018.	45 días	Limpieza con solución salina (día 0). Osurnia® (florfenicol, terbinafina y acetato de betametasona: 1 ml, una vez el día 0 y otra el día 7).	Puntuación otitis y “prueba de aplausos” día 0, 7, 14, 30 y 45. Cultivo día 0 y 45* (perros sin respuesta). 284 perros con OE bacteriana y/o fúngica.	Respuesta fue significativamente mayor en oídos tratados con Osurnia® (64,78%) que con placebo (43,42%).	I	A	Q1	SELECCIONADO

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Hensel <i>et al.</i> , 2009.	28 días	Miconazol 0,01%, dexametasona 0,03%. Con (A) o sin (B), 540 microg/mL de Tricide [®] (agente quelante de tercera generación). 0,2 ml por cada 10 kg de peso corporal cada 12 h durante 28 días.	Evaluación ótica con citología (puntuación) los días 0, 14 y 28. 31 oídos de 20 perros con OE crónica por <i>M. pachydermatis</i> .	Citológicas fueron significativamente más bajas en los días 14 y 28 para el grupo A. Las óticas disminuyeron significativamente en ambos.	I	A	Q1	CONFLICTO DE INTERÉS
Puigdemont <i>et al.</i> , 2021.	30 días	Prednisolona (5 mg/mL) + limpiador ótico de granada o prednisolona (5 mg/mL) + sulfato de gentamicina (10 mg/mL) + ketoconazol (10 mg/mL) + limpiador ótico salino.	Días 0, 15 y 30: muestras de suero y piel ótica, puntuación otitis y análisis de microbioma (bacterias y hongos). 15 perros con OE no purulenta.	En el tratamiento día 15 y 30, la reducción de los signos clínicos fue significativa en ambos grupos, aumentando diversidad fúngica y composición.	I	A	*Q1	CONFLICTO DE INTERÉS
King <i>et al.</i> , 2018.	7 días	Limpieza con solución salina (día 0). Osurnia [®] (florfenicol 1%, terbinafina 1% y acetato de betametasona 0,1%; día 0 y 7) o una suspensión ótica (hidrocortisona, miconazol y gentamicina; cada 24 h por 5 días).	Puntuación de otitis (OTIS-3), cultivo y citología ótica, respuesta al tratamiento, día 0, 7, 28 y 56. 286 perros con OE bacteriana o micótica.	OTIS-3 disminuyó en 63 y 64% para el gel y en 63 y 61% para la suspensión en día 28 y 56 respectivamente. Recurrencia de otitis en día 56 del 11% (ambos grupos).	II	A	Q1	CONFLICTO DE INTERÉS

Anexo I. Cuadro comparativo resumido (n=4), respecto a la selección de tratamientos de enfermedades secundarias (dermatitis por *Malassezia pachydermatis*) para el protocolo terapéutico de DAC.

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Sjöström <i>et al.</i> , 2017	14 días	Aptus® Derma Spot On Concentrate (solución tópica sin azol). Diario, tres pulverizaciones (0,6ml) por pata. 15 minutos sin lamer.	Citología y prurito (PVAS) días 0 y 14. 18 perros con dermatitis por <i>M. pachydermatis</i> (DM) en al menos 2 patas.	Reducción estadísticamente significativa en el número de <i>Malassezia</i> para las patas tratadas.	I	A	Q1	SELECCIONADO
Maynard <i>et al.</i> , 2011.	6 semanas	Champú de clorhexidina al 3 % (Microbex®): 3 veces/semana o miconazol al 2 % + clorhexidina al 2 % (Malaseb®): 2 veces/semana por 2 semanas (máximo 6 semanas).	Citología día 0 y a las 6 semanas. Escala de gravedad de lesiones. 67 perros con DM pedal o generalizada.	Reducción de levaduras ≥ 88 % en 21/22 perros con CHX y 30/32 con MIC/CHX. No se detectaron diferencias significativas entre los productos.	II	A	Q1	CONFLICTO DE INTERÉS
Pinchbeck <i>et al.</i> , 2002	21 días	Itraconazol (oral): en pulsos (5 mg/kg cada 24 h, 2 días consecutivos/semana por 3 semanas) o diaria (5 mg/kg, cada 24 h por 21 días).	Gravedad clínica cutánea y ótica (GC), citología y cultivo los días 0 y 21. 20 perros afectados DM.	Día 21: en ambos grupos, la GC disminuyó significativamente el día 21, citología/cultivo de piel y el cultivo del oído disminuyeron significativamente.	II	A	Q1	AUSENCIA DE OTROS ESTUDIOS QUE PRIORICEN USO SISTÉMICO

Referencia	Duración del estudio	Tratamiento administrado	Medición de respuesta	Resultado principal	GDE	GE	FI	Razón de eliminación
Esumi <i>et al.</i> , 2021.	4 semanas	Baño emoliente con tres productos (AFLOAT VET) o champú 2% miconazole/2% chlorhexidine (Malaseb ®), dos veces por semana durante cuatro semanas.	CADESI, prurito (PVAS16), citología día 0, 14 y 28. TEWL después del baño. 16 perros con DAC y sobrecrecimiento de <i>Malassezia</i> y 11 sanos.	Día 28: PVAS y levaduras redujeron significativamente el día 28 en ambos grupos. CADESI disminuyó significativamente en el grupo de baño emoliente.	II	A	*Q1	SELECCIONADO

