

Tratamiento de la dermatitis atópica canina: guías actualizadas del Comité Internacional sobre Enfermedades Alérgicas de los Animales (ICADA)

Ralf S. Mueller¹ | Frane Banovic² | Emmanuel Bensignor³ | Domenico Santoro⁴ | Tim Nuttall⁵

¹Clínica de Pequeños Animales, LMU Múnich, Múnich, Alemania | ²Departamento de Medicina y Cirugía de Pequeños Animales, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Georgia, Athens, Georgia, EE. UU. | ³Dermatoveto, Servicio de Derivación en Dermatología (París), Rennes-Cesson, Francia | ⁴Departamento de Ciencias Clínicas de Pequeños Animales, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Florida, Gainesville, Florida, EE. UU. | ⁵The Royal (Dick) School of Veterinary Studies y The Roslin Institute, Midlothian, Reino Unido

Correspondencia: Ralf S. Mueller (r.mueller@lmu.de)

Recibido: 7 de julio de 2026 | **Revisado:** 17 de agosto de 2026 | **Aceptado:** 1 de septiembre de 2026

Palabras clave: alergia | perro | hipersensibilidad | terapia

Veterinary Dermatology, 2026; 0:1-27 · <https://doi.org/10.1111/vde.70128>

Nota de traducción. Traducción al español no oficial del artículo de acceso abierto: Mueller RS, Banovic F, Bensignor E, Santoro D, Nuttall T. Treatment of Canine Atopic Dermatitis: Updated Guidelines From the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). Vet Dermatol. 2026;0:1-27. doi:10.1111/vde.70128. El original está publicado por John Wiley & Sons Ltd en nombre de la ESVD y el ACVD bajo licencia Creative Commons Atribución (CC BY). Esta versión no ha sido revisada ni avalada por los autores ni por el ICADA; ante cualquier duda, prevalece el texto original en inglés. Las referencias bibliográficas, los nombres comerciales y los títulos de las Tablas S1-S9 (información de apoyo, no incluida aquí) se mantienen en su idioma original. **Abreviaturas usadas:** DAC (dermatitis atópica canina), DA (dermatitis atópica), ITA (inmunoterapia alérgeno-específica), MdA (mecanismo de acción), AGE (ácidos grasos esenciales), ADP (ácaros del polvo doméstico), EC (estrato córneo), ECA (ensayo controlado aleatorizado), PID (pruebas intradérmicas), CdV (calidad de vida), OE (otitis externa), HHA (hipotálamo-hipófiso-adrenal), SOR/SORT (Fuerza de Recomendación / Taxonomía de la Fuerza de Recomendación).

RESUMEN

Antecedentes: La dermatitis atópica canina (DAC) es una enfermedad genética, etiológica, inmunológica y clínicamente compleja que requiere un manejo individualizado, tanto inmediato como a largo plazo.

Objetivos: Estas guías actualizadas del Comité Internacional sobre Enfermedades Alérgicas de los Animales (ICADA) buscan revisar sustancialmente las recomendaciones previas, organizando el tratamiento según el mecanismo de acción y distinguiendo dos fases terapéuticas: la terapia reactiva, para resolver el prurito y las lesiones cutáneas existentes, seguida de la terapia proactiva, para mantener la remisión y reducir los brotes.

Materiales y métodos: Se revisó la literatura y las recomendaciones se basan, siempre que fue posible, en ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas, con la evidencia graduada mediante la Taxonomía de la Fuerza de Recomendación (Strength of Recommendation Taxonomy). Las guías revisan el cuidado de la barrera cutánea, las intervenciones antimicrobianas y moduladoras del microbioma, la evitación de factores de brote alérgicos y no alérgicos, la inmunoterapia alérgeno-específica y los tratamientos antiinflamatorios, antipruríticos e inmunomoduladores.

Resultados: Para el tratamiento reactivo se recomiendan fármacos de acción rápida y amplio espectro, en particular los glucocorticoides. Los inhibidores de la Janus quinasa (JAK) y el lokivetmab pueden ser eficaces según el tipo de lesión, la gravedad y la complejidad inflamatoria. Deben abordarse las infecciones secundarias y los factores de brote. El manejo proactivo, esencial para prevenir ciclos repetidos de inflamación, puede incluir el soporte de la barrera cutánea, el control de las infecciones, la evitación de alérgenos, la inmunoterapia con alérgenos, los glucocorticoides tópicos, la ciclosporina, el tacrolimus, el lokivetmab o los inhibidores de JAK, seleccionados según el patrón de la enfermedad y la respuesta del paciente.

Conclusiones y relevancia clínica: Existen numerosas intervenciones adecuadas para el tratamiento de la DAC. Las intervenciones no son universalmente necesarias, ni intercambiables, ni

eficaces en todos los casos. La selección del tratamiento debe tener en cuenta la eficacia, la seguridad, la practicidad, el costo, la calidad de vida tanto del perro como del propietario y la normativa legal aplicable en el país de uso.

1 | Antecedentes

En 2010, el Grupo de Trabajo Internacional sobre Dermatitis Atópica Canina (ITFCAD), hoy Comité Internacional sobre Enfermedades Alérgicas de los Animales (ICADA; www.icada.org), publicó el primer conjunto integral de guías para el tratamiento de la dermatitis atópica canina (DAC) [1]. El ICADA se comprometió a mantenerlas en revisión a medida que se dispusiera de nuevos datos sobre la enfermedad y su tratamiento. La primera actualización se publicó en 2015 [2]. Las guías de 2010 y 2015 están disponibles gratuitamente en línea y en papel, en inglés y en otros idiomas. El presente documento representa una reescritura mayor de aquellas guías e incluye la evidencia publicada hasta julio de 2026.

2 | Principios que sustentan las guías y las recomendaciones de tratamiento del ICADA

El ICADA ha establecido y seguido una serie de principios básicos al redactar estas guías y formular las recomendaciones de tratamiento. El objetivo es asegurar que las guías se basen, en la medida de lo posible, en evidencia objetiva, minimizando así cualquier sesgo derivado de la experiencia personal u otras fuentes. Se alienta a los lectores a familiarizarse con estos principios.

1. Las recomendaciones se basan, siempre que es posible, en la evidencia publicada de ensayos controlados aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas [3-5]. Se considera otra evidencia publicada cuando no se dispone de ECA ni de revisiones sistemáticas. Pueden considerarse los resúmenes publicados (abstracts) si no hay alternativa y existen datos suficientes para evaluar las conclusiones. La práctica de consenso generalizada puede considerarse si no hay alternativa y puede evidenciarse (p. ej., en libros de texto y artículos de revisión). No se considera, de otro modo, la opinión sin fundamento.
2. En las guías de 2015 se utilizó la Taxonomía de la Fuerza de Recomendación (SORT) [6] para indicar la fuerza de una recomendación según la calidad y la cantidad de evidencia de una intervención. Una recomendación de nivel A se basa en evidencia consistente y de buena calidad orientada al paciente, como revisiones sistemáticas, metaanálisis y resultados concordantes de más de un ensayo controlado aleatorizado (ECA) (Fuerza de Recomendación A = SOR A); una recomendación de nivel B se basa en evidencia orientada al paciente inconsistente o de calidad limitada, como al menos un ensayo controlado aleatorizado (ECA); una recomendación de nivel C se basa en estudios descriptivos y una recomendación de nivel D se basa en el consenso de expertos. Seguimos nuevamente esta taxonomía y, o bien recomendamos un tratamiento, o bien recomendamos considerarlo como una posible opción para pacientes individuales, o bien declaramos que no hay evidencia suficiente para recomendar esa terapia en particular para la DAC. No se justificó, con base en la evidencia disponible, una recomendación en contra de ninguno de los tratamientos evaluados. En la Tabla 1 se presenta un resumen de las recomendaciones.
3. Los profesionales deben tener presente que los cambios estadísticamente significativos en las variables de resultado de un ensayo clínico u otro estudio no implican que la intervención vaya a ser eficaz en todos los pacientes, ni que los propietarios vayan a quedar satisfechos con el resultado. Los ensayos clínicos suelen informar el resultado medio o mediano junto con alguna medida de variabilidad. Un animal individual puede responder mejor o peor que los del estudio. Además, los ensayos clínicos suelen evaluar la eficacia de una única intervención, mientras que la mejor práctica clínica en la DAC con frecuencia implica combinar varios tratamientos. Por lo tanto, los ensayos clínicos pueden subestimar el potencial aditivo o sinérgico de una intervención combinada con otros tratamientos. Por último, un tratamiento puede no ser tolerado por el perro y/o resultar inaceptable o inviable de aplicar para el propietario, independientemente de su eficacia publicada.

4. Usamos la expresión *falta de evidencia, o evidencia insuficiente, que respalde la eficacia* de algunas intervenciones. Esto no significa que la intervención no vaya a ser eficaz en un paciente determinado, sino que no ha sido evaluada lo suficiente como para valorar si ofrece algún beneficio al paciente atópico promedio.
5. Como en las guías de 2010 y 2015, cuando las recomendaciones para una intervención están respaldadas por uno o más ensayos con un producto específico, puede que no sea posible extrapolar los resultados a productos similares. Mencionamos el nombre genérico del fármaco seguido de la marca y la empresa. En todos los demás casos, las recomendaciones solo indican nombres genéricos de fármacos.
6. Es importante destacar que una recomendación sobre un producto específico no implica que el ICADA respalde el producto o a su fabricante. Una recomendación significa únicamente que existe al menos un ensayo clínico que respalda la eficacia del producto en la DAC o, en ausencia de tales datos, que existe consenso para recomendar una intervención.
7. Algunos de los productos terapéuticos analizados en estas guías no están autorizados para su uso en animales. Por lo tanto, los clínicos deben conocer la normativa sobre consentimiento informado y otras restricciones al uso de medicamentos no autorizados (es decir, fuera de prospecto) en su región o país de práctica.
8. Por último, el ICADA no da a entender que todas las intervenciones de estas guías sean recomendables —ni siquiera necesarias— para cada paciente, ni que deban usarse en el orden presentado. Al evaluar estas recomendaciones, los clínicos deben considerar los beneficios, los efectos adversos, la factibilidad y el costo de cada intervención, sola o combinada, según corresponda a cada perro afectado y a sus propietarios.

3 | Formato de estas guías: hacia una revisión de la estrategia de tratamiento de la dermatitis atópica canina

Los avances recientes en la comprensión de la patogenia y el manejo de la DAC sugieren que el enfoque utilizado en las guías anteriores ya no es óptimo [7]. Aquellas guías estaban divididas en tres secciones con recomendaciones: (i) manejo de los brotes agudos; (ii) tratamiento de las lesiones cutáneas crónicas; y (iii) intervenciones para prevenir las recaídas. Las guías de 2015 incluyeron dos escenarios que describían casos típicos de DAC aguda y crónica para ilustrar estos enfoques. El principal factor utilizado para recomendar tratamientos para la DAC aguda o crónica fue el tiempo necesario para lograr el beneficio clínico. Por ejemplo, los glucocorticoides y el oclacitinib se recomendaban tanto para la DAC aguda como para la crónica, mientras que la ciclosporina se recomendaba solo para la enfermedad crónica [2].

El trasfondo genético de la DAC es complejo y variable, lo que puede generar diferencias en la expresión clínica de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. Su etiología puede involucrar defectos de la barrera cutánea, inflamación cutánea aberrante, respuestas alérgicas a alérgenos ambientales y/o alimentarios y disbiosis del microbioma cutáneo. No está claro cómo se relacionan entre sí estas vías ni si todas ellas participan en la enfermedad de cada individuo en cada etapa [8–14]. No es sorprendente, por lo tanto, que exista variación entre razas, individuos y en el tiempo en el tipo, la distribución, la extensión y la gravedad de los signos clínicos [15]. En consecuencia, los perros atópicos pueden presentar una combinación de lesiones cutáneas agudas (p. ej., eritema y excoriación) y crónicas (p. ej., liquenificación e hiperpigmentación) de extensión y gravedad variables. Además, la DAC es el factor primario más frecuente de infecciones bacterianas y por levaduras recurrentes, otitis externa (OE) y pododermatitis crónica con forunculosis interdigital, que pueden requerir un tratamiento específico además del de la DAC. Esta naturaleza heterogénea de la DAC no se reflejaba en las guías anteriores, lo que podía confundir a los profesionales que las usaban para tomar decisiones de tratamiento. Los clínicos deben considerar los estadios «agudo», «crónico», «leve» y «grave» de la enfermedad al decidir el tratamiento más apropiado para su paciente; es posible que un agente de espectro estrecho sea muy eficaz para el prurito intenso y, sin embargo, tenga poco o ningún efecto sobre la inflamación crónica y la otitis.

El prurito y la inflamación en la DAC son el resultado final de una compleja cascada inmunológica que varía en las distintas etapas de la afección, así como entre razas y entre individuos [7, 12-14, 16]. Esto no se consideraba en las guías anteriores, que enfatizaban el tiempo hasta lograr una respuesta por encima del mecanismo de acción (MdA) preciso y el espectro de actividad. Ello podía conducir a un uso inapropiado, con riesgo de fracaso terapéutico y/o de efectos adversos. En particular, las guías previas no destacaban la importancia de la terapia proactiva de mantenimiento a largo plazo para prevenir la progresión hacia cambios crónicos que pueden asociarse con la terapia intermitente en reacción a los brotes.

Por lo tanto, estas guías también revisarán brevemente el MdA y el espectro de actividad antiinflamatoria al formular las recomendaciones para cada intervención terapéutica [7]. Se analizarán las recomendaciones para dos fases distintas del tratamiento:

1. Fase 1, terapia reactiva: tratamiento de las lesiones cutáneas agudas y/o crónicas y del prurito existentes, para resolver los signos clínicos de la enfermedad e inducir la remisión clínica.
2. Fase 2, terapia proactiva: terapia regular posterior, a largo plazo, para mantener la remisión y minimizar el número de brotes.

Estas guías revisadas y actualizadas agruparán las intervenciones terapéuticas según su MdA (es decir, cuidado de la barrera cutánea, terapia antimicrobiana y/o moduladora del microbioma, evitación de alérgenos e inmunoterapia alérgeno-específica [ITA], y terapia antiinflamatoria/antipruriginosa). Tras un breve resumen del MdA, cada sección revisará y discutirá la idoneidad de cada intervención para la Fase 1 (terapia reactiva) y la Fase 2 (terapia proactiva) y concluirá con una breve recomendación. Por último, habrá una tabla resumen de la evidencia de cada intervención (véanse las Tablas S1-S8) y un resumen general de las recomendaciones en una página (Tabla 1).

TABLA 1 | Opciones de tratamiento para la dermatitis atópica canina: resumen de las recomendaciones.

Terapia	Recomendación	Justificación	Consideración por subgrupo	Monitoreo
Terapia tópica (secciones 4.1 y 4.2)	Aunque existe evidencia variable, sugerimos ofrecer la opción de usar soporte tópico de la barrera cutánea como complemento de la terapia proactiva de mantenimiento.	Los efectos deseables (soporte de la barrera cutánea, reducción del prurito y de las lesiones cutáneas) pueden ayudar como terapia complementaria en algunos perros con DAC.	Perros con DAC leve.	Solo se necesita monitoreo clínico, debido a los efectos adversos raros y leves.
Ácidos grasos esenciales (sección 4.3)	Sugerimos ofrecer la opción de administrar ácidos grasos esenciales como terapia complementaria o en casos muy leves de DAC.	Hay una disminución (limitada) de las lesiones y del prurito. Además, existe un efecto ahorrador de dosis con los glucocorticoides, la ciclosporina y el oclacitinib.	Perros con DAC leve y perros atópicos que reciben glucocorticoides sistémicos, oclacitinib o ciclosporina.	Solo se necesita monitoreo clínico, debido a los efectos adversos gastrointestinales raros y leves.
Modulación del microbioma (sección 5.2)	Sugerimos ofrecer la opción como tratamiento de los brotes agudos o como terapia proactiva de mantenimiento. Los probióticos orales administrados pre- y posnatalmente pueden retrasar el desarrollo de la DAC.	Los efectos deseables (prurito y reducción de los signos clínicos) deben sopesarse frente a la posible eficacia inconsistente. Un ensayo terapéutico en casos leves puede valer la pena.	Perros con DAC leve.	Solo se necesita monitoreo clínico, debido a los efectos adversos raros y leves.
Inmunoterapia con alérgenos (sección 6.3)	La recomendamos para todos los perros con DAC causada por alérgenos ambientales.	En la mayoría de los pacientes se observa una disminución de la necesidad de medicación adicional, del prurito o de las lesiones.	Todos los perros con DAC causada por alérgenos ambientales.	Solo se necesita monitoreo clínico, debido a los efectos adversos raros y leves.
Antihistamínicos (sección 7.1)	Sugerimos ofrecer la opción del tratamiento profiláctico con antihistamínicos para la prevención de brotes.	Los efectos deseables (reducción menor del prurito, posible beneficio de la sedación) deben sopesarse frente a la eficacia inconsistente y la necesidad de dosificación diaria a largo plazo. Un ensayo terapéutico para la prevención de brotes en casos leves puede valer la pena.	Perros con DAC leve.	Solo se necesita monitoreo clínico, debido a los efectos adversos raros y leves.
Glucocorticoides tópicos (sección 7.2)	Recomendamos los glucocorticoides tópicos para el prurito localizado y las lesiones agudas a crónicas (incluidos oídos y patas), tanto en el tratamiento reactivo de los brotes como en la terapia proactiva de mantenimiento. La frecuencia debe reducirse a la más baja que mantenga la remisión. Se prefiere el aceponato de hidrocortisona para la terapia de mantenimiento a largo plazo por su mejor relación beneficio/riesgo.	Las mejorías clínicas del prurito, de las lesiones agudas y de las lesiones crónicas son rápidas y persistentes.	Los perfiles de seguridad a corto plazo son muy buenos. Los efectos adversos son más probables con los glucocorticoides tópicos tradicionales que con el aceponato de hidrocortisona o la mometasona, en particular con el tratamiento a largo plazo.	Monitoreo clínico de signos sistémicos o locales (en los sitios de aplicación) o de hipercortisolismo iatrogénico; no se requieren pruebas específicas.
Glucocorticoides sistémicos (sección 7.3)	Recomendamos los glucocorticoides orales para el tratamiento reactivo de los brotes. Usar con precaución como tratamiento a largo plazo debido a la frecuente aparición de efectos adversos.	Los efectos deseables (reducción fiable y rápida del prurito y de las lesiones cutáneas) deben sopesarse frente a los posibles efectos adversos en algunos perros.	Usar con precaución debido a los numerosos efectos adversos posibles.	Solo se necesita monitoreo clínico, debido a la administración a corto plazo recomendada y a los efectos adversos clínicos esperados (p. ej., poliuria, polidipsia, polifagia).
Inhibidores de JAK				
Oclacitinib (sección 7.4.1)	Sugerimos ofrecer la opción como tratamiento del brote agudo y como terapia proactiva de mantenimiento.	Los efectos deseables (reducción del prurito y de los signos clínicos) son rápidos y persistentes. Sin embargo, la mejoría debe sopesarse frente al raro potencial de efectos adversos y de inmunosupresión.	Todos los perros con DAC.	Se recomienda el monitoreo periódico de hemogramas completos y de resultados bioquímicos séricos en perros en tratamiento a largo plazo.

Terapia	Recomendación	Justificación	Consideración por subgrupo	Monitoreo
Ilunocitinib (sección 7.4.2)	Sugerimos ofrecer la opción como tratamiento del brote agudo y como terapia proactiva de mantenimiento.	Los efectos deseables (reducción del prurito y de los signos clínicos) son rápidos y persistentes. Sin embargo, la mejoría debe sopesarse frente a los posibles efectos adversos y la inmunosupresión.	Todos los perros con DAC.	Se recomienda el monitoreo regular de hemogramas completos y de resultados bioquímicos séricos de los perros.
Atinvecitinib (sección 7.4.3)	Suponiendo una eficacia similar a la de los otros JAK, con base en resúmenes publicados, sugerimos ofrecer la opción como tratamiento del brote agudo y como terapia proactiva de mantenimiento.	Solo hay unos pocos resúmenes publicados y una experiencia limitada que impiden una declaración final, aunque los efectos deseables (reducción del prurito y de los signos clínicos) parecen ser rápidos y persistentes. La mejoría debe sopesarse frente a los posibles efectos adversos y la inmunosupresión.	Todos los perros con DAC.	Se recomienda el monitoreo regular de hemogramas completos y de resultados bioquímicos séricos de los perros.
Lokivetmab (sección 7.5)	Sugerimos ofrecer la opción como tratamiento del brote agudo o como terapia proactiva de mantenimiento.	La reducción del prurito es rápida y persistente. Las lesiones clínicas parecen resolverse algo más lentamente y pueden requerir terapia antiinflamatoria adicional.	Todos los perros con DAC, aunque la piel inflamada puede necesitar terapia antiinflamatoria adicional.	Monitoreo clínico de signos de efectos adversos sistémicos o locales (en los sitios de aplicación).
Ciclosporina (sección 7.6)	Sugerimos ofrecer la opción como tratamiento de la terapia proactiva de mantenimiento. No está indicada para los brotes agudos.	Los efectos deseables (reducción del prurito y de los signos clínicos) son lentos, pero persistentes. Sin embargo, la mejoría debe sopesarse frente a los posibles efectos adversos y la inmunosupresión.	Todos los perros con DAC.	El monitoreo periódico de hemogramas completos y de resultados bioquímicos séricos en perros en tratamiento a largo plazo no suele ser necesario en ausencia de signos clínicos sistémicos.

Abreviaturas: DAC, dermatitis atópica canina; JAK, Janus quinasa.

4 | Cuidado de la barrera cutánea

4.1 | Baño con un champú no irritante

4.1.1 | Mecanismo de acción

Un demulcente (p. ej., urea, glicerina, propilenglicol) es un compuesto de alto peso molecular en solución acuosa que recubre la superficie de la piel, protegiendo así las células subyacentes, previniendo la pérdida transepidérmica de agua (TEWL) y aliviando la irritación. El ácido linoleico es importante para la función de barrera del estrato córneo (EC), en particular en lo relativo a las acilceramidas, que incorporan ácido linoleico para formar la envoltura lipídica del corneocito [17]. La avena coloidal hidrata el EC de manera higroscópica al atraer y retener el agua que atraviesa la epidermis [18].

4.1.2 | Evidencia de eficacia

El baño regular con un champú suave no irritante y agua tibia probablemente aumente la hidratación de la piel, tenga un efecto calmante directo, elimine alérgenos superficiales y detritos e inhiba bacterias potencialmente patógenas y *Malassezia*. Pequeños ECA doble ciego han demostrado que el baño semanal o más frecuente con un champú emoliente puede tener un efecto modesto sobre la DAC. En un estudio, el baño dos veces por semana con un champú a base de lactoferrina, clorhexidina, piroctona olamina, quitosano, ácidos grasos esenciales y glicerina (Dermatopic; Almapharm) o con el vehículo placebo redujo significativamente el prurito, aunque no las puntuaciones de lesiones [19]. Los baños semanales (10 min) con un champú a base de lípidos, azúcares complejos y antisépticos (Allermyl; Virbac) redujeron a la mitad las puntuaciones de prurito en 24 h en cuatro de 16 perros tratados [20]. El efecto antipruriginoso fue mayor en un baño de hidromasaje (whirlpool) que con el champú convencional; el hidromasaje usado sin champú y con agua sola tuvo una eficacia similar en uno de cinco perros. En otros estudios se informaron beneficios modestos y de corta duración similares [21, 22]. Una gama de champús, espumas y toallitas basados en el ingrediente de origen vegetal *Ophytrium* ha mostrado eficacia en modelos de epidermis humana y canina reconstruida, así como en perros atópicos (véase la sección 4.1 para más detalles). Algunos estudios han mostrado que bañar con menor frecuencia en combinación con otras terapias tópicas es igual de útil que el baño semanal (véase la sección 4.1 para más detalles).

4.1.3 | Evidencia de seguridad

Los champús pueden resecar e irritar y/o provocar reacciones de contacto en pacientes individuales. Si es necesario, los clínicos deben considerar cambiar los productos o los protocolos y/o agregar hidratantes tópicos posbaño que contengan ingredientes como ácido láctico, propilenglicol o urea. También debe considerarse el impacto del baño frecuente en la reducción de la eficacia de los productos tópicos de control de pulgas.

4.1.4 | Recomendaciones

- El baño una vez por semana (o con menor frecuencia en combinación con otras formulaciones tópicos) es un complemento útil en el manejo de la DAC (SOR A) [1, 2].
- Es probable que muestre el mayor beneficio en los casos más leves y cuando se utiliza de forma regular como terapia proactiva de mantenimiento (SOR D). Sin embargo, el baño intensivo puede dar un alivio rápido y de corta duración del prurito asociado con un brote activo y, en consecuencia, usarse como terapia reactiva (SOR C).
- No hay evidencia de la superioridad de ningún champú o protocolo en particular, y la intensidad y la frecuencia del baño pueden ser el factor más importante para aliviar el prurito (SOR D).
- El tipo de champú debe adaptarse a cada caso: los champús hidratantes probablemente sean los más calmantes, aunque las formulaciones antiseborreicas pueden ser más apropiadas en perros con seborrea y descamación (SOR C).
- Los clínicos también deben estar preparados para cambiar los productos tópicos utilizados si cambia el estado de la piel y del pelaje del perro.

4.2 | Tratamientos tópicos de soporte de la barrera cutánea

4.2.1 | Mecanismo de acción

Los resultados de la medición de la salud y la función de la barrera cutánea mediante estudios *in vivo* de productos tópicos no medicados en perros son controvertidos; por lo tanto, muchas afirmaciones se basan en estudios *in vitro* o en mejorías clínicas. Se presume que el Mda de los productos tópicos no medicados se basa en la influencia directa sobre la salud de la barrera cutánea de los ácidos grasos, las ceramidas o los humectantes.

4.2.2 | Evidencia de eficacia

El baño con menor frecuencia combinado con espumas sin enjuague puede ser eficaz en perros pruriginosos [23]. Un estudio multicéntrico, abierto y no controlado de productos a base de ofitrio (Douxo S3 Calm; Ceva) en 34 perros atópicos mostró mejoría en la mayoría de los perros con un baño el día (D) 1, seguido de aplicaciones de una mousse cada 2 a 3 días durante 3 semanas (aunque se permitieron medicamentos antiinflamatorios/antipruriginosos sintomáticos sistémicos concomitantes) [23].

Otra espuma derivada de aceites esenciales vegetales, diseñada para mejorar la función de la barrera cutánea (Atop7; Dermoscent), mejoró levemente el prurito y las lesiones tras su aplicación dos veces por semana durante 2 semanas [24]. Las formulaciones tópicas en spot-on y en spray que contienen ácidos grasos esenciales (AGE) omega-6 y aceites vegetales esenciales (Essential6 y Atop7; Dermoscent) tuvieron un efecto modesto sobre el prurito y las lesiones clínicas en un pequeño ensayo clínico abierto de 8 semanas en perros con atopia leve [25], y se informaron hallazgos similares tras el tratamiento con la formulación spot-on (Essential6; Dermoscent) en un pequeño ECA [26]. Sin embargo, el uso de otro spot-on con lípidos, ceramidas y colesterol (Allerderm; Virbac) dos veces por semana no fue más eficaz que el placebo para el prurito, las lesiones y las medidas de la función de barrera cutánea a lo largo de 12 semanas de tratamiento [27]. En otro estudio sin control con placebo, la terapia con el anticuerpo monoclonal anti-IL-31 (lokivetmab; Zoetis) combinada con baño seguido de un spot-on con ácidos grasos esenciales tópicos, ceramidas y extractos vegetales (Atop7; Dermoscent) prolongó el tiempo hasta un brote de DAC en comparación con el uso del anticuerpo monoclonal solo [28] (Tabla S1).

4.2.3 | Evidencia de seguridad

En los estudios que utilizaron tratamientos tópicos de soporte de la barrera cutánea, por lo general no se observaron efectos adversos en los perros tratados [23, 25-27, 29].

4.2.4 | Recomendaciones

- Existe evidencia de calidad variable para el uso de ciertos productos tópicos de soporte de la barrera cutánea como terapia complementaria en la DAC (SOR B).
- Estos se utilizarían mejor en combinación con otras terapias en el manejo de la DAC (SOR B).
- Es probable que los productos tópicos de soporte de la barrera cutánea muestren el mayor beneficio en los casos más leves de DAC y cuando se usan de forma regular en la terapia proactiva de mantenimiento (SOR D).

4.3 | Suplementos nutricionales

4.3.1 | Mecanismo de acción

Los suplementos nutricionales incluyen vitaminas y minerales, ácidos grasos esenciales (AGE) y probióticos (estos últimos se analizan en la sección 4.2). Los AGE pueden modular la respuesta inmunitaria de varias maneras. El ácido linoleico desempeña un papel importante en la barrera cutánea. Además, se ha demostrado que los ácidos grasos influyen en la respuesta de los linfocitos T en perros atópicos *in vitro* [30].

4.3.2 | Evidencia de eficacia

Una revisión reciente resumió la evidencia sobre los suplementos nutricionales [31]. La ingesta oral de AGE, especialmente los ricos en AGE omega-6, ya sea como suplementos o en dietas enriquecidas, puede influir en la composición de los lípidos superficiales de la piel, reducir la TEWL y mejorar el brillo y la calidad del pelaje. Sin embargo, estos beneficios, de existir, pueden tardar meses en manifestarse [1, 2].

Tres ECA mostraron que los suplementos orales de AGE redujeron significativamente la dosis de prednisolona [32], ciclosporina [33] y oclacitinib [34] requerida para mantener la remisión clínica en perros atópicos. En un ECA doble ciego, las puntuaciones clínicas del clínico y del propietario mejoraron significativamente en perros tratados durante 10 semanas con aceite de lino o con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en una preparación comercial (3VCaps; DVM Pharmaceuticals) en comparación con el placebo [35]. Otro ECA cruzado mostró que un suplemento oral de AGE redujo significativamente las puntuaciones de prurito y de lesiones en comparación con un placebo, aunque los resultados solo se han publicado en forma de resumen [36].

En general, las dietas enriquecidas con AGE aportan mayores cantidades de AGE que los suplementos orales [1, 2]. En un estudio cruzado simple ciego, una dieta enriquecida con AGE (Dermatosis FP; Eukanuba) tuvo un efecto moderado sobre las puntuaciones de prurito y de lesiones en la DAC en comparación con una dieta casera que usaba los mismos ingredientes principales [37]. Otro ECA mostró mejoría en las puntuaciones de lesiones, el prurito y la calidad del pelaje tras 12 semanas de alimentación con dos dietas ricas en AGE (Veterinary HPM Dermatology support D1 [Virbac] y d/d [Hill's Pet Nutrition]) [38]. Los perros alimentados con una nueva dieta terapéutica formulada para el manejo de la DAC presentaron una disminución significativa del prurito a los 3 meses y una disminución significativa del uso de medicación concurrente a los 6 meses de alimentación [39].

La palmitoiletanolamida (PEA) es una amida de ácido graso endógena relacionada con los endocannabinoides. La suplementación con una formulación oral ultramicronizada de PEA mejoró el prurito, las lesiones y las puntuaciones de calidad de vida (CdV) en un ensayo clínico abierto [40].

4.3.3 | Evidencia de seguridad

Estos suplementos parecen ser seguros. Sus MdA hacen improbables efectos adversos significativos, y no se ha informado ninguno en los ensayos clínicos. Sin embargo, entre las posibles preocupaciones con las dietas y los suplementos enriquecidos con AGE se incluyen el aumento de peso y las alteraciones gastrointestinales. Además, estas dietas pueden no ser adecuadas para perros con DAC asociada a alimentos que estén sensibilizados a uno o más de sus ingredientes ni para perros que requieran una dieta baja en grasa (p. ej., por pancreatitis).

4.3.4 | Recomendaciones

- Existe evidencia limitada para recomendar el uso de estos suplementos o de dietas suplementadas por sí solos para manejar la DAC (SOR B).
- Los ácidos grasos esenciales son seguros y levemente eficaces para la DAC (SOR A) y pueden usarse mejor en combinación con otros tratamientos (SOR B).
- Estos suplementos no son adecuados para manejar los brotes agudos ni la inflamación crónica; es probable que muestren el mayor beneficio en los casos más leves y cuando se usan de forma regular en la terapia proactiva de mantenimiento (SOR D).
- No hay evidencia de la superioridad de ningún AGE ni de ninguna combinación de suplementos, dosis, proporción o formulación en particular (incluidas las dietas enriquecidas) (SOR B). Además, se desconoce si se observarían efectos similares con otros suplementos o dietas enriquecidas, y debe tenerse cuidado de no extrapolar los hallazgos a otros productos no evaluados (SOR D).

5 | Terapia antimicrobiana y/o moduladora del microbioma

5.1 | Terapia antimicrobiana

5.1.1 | Evidencia de eficacia

El sobrecrecimiento o la disbiosis bacteriana (principalmente *Staphylococcus pseudintermedius*) y/o de levaduras (principalmente *Malassezia* spp.) es común en la DAC; pueden evolucionar a infecciones superficiales recurrentes y otitis si la inflamación cutánea subyacente no se controla. Estas infecciones se asocian, en general, con una exacerbación de los signos clínicos de la DAC y se identifican como factores perpetuantes del prurito y la inflamación [41]. Por estas razones, las sospechas de infecciones bacterianas y/o por levaduras deben confirmarse mediante examen citológico y tratarse adecuadamente. Sin embargo, es inapropiado tomar decisiones de tratamiento antimicrobiano basándose únicamente en el resultado citológico y en el número de microorganismos, porque otros factores, como la virulencia microbiana y la respuesta del hospedador, desempeñan un papel importante en la génesis de los signos clínicos. Esto es especialmente cierto en la dermatitis por *Malassezia* asociada a reacciones de hipersensibilidad a levaduras [42]. En este caso, incluso un número «bajo» de microorganismos puede asociarse con signos clínicos significativos. Por el contrario, un número «alto» de microorganismos puede no causar ninguna exacerbación de los signos clínicos si se caracterizan por baja patogenicidad y virulencia, con una activación mínima de la respuesta inmunitaria.

No obstante, la identificación de una infección cutánea y/o auricular como factor contribuyente de la DAC es esencial para el manejo apropiado de la afección. En estos casos, se alienta a los clínicos a (i) identificar adecuadamente las lesiones cutáneas y/o auriculares (p. ej., eritema, edema, descamación, untuosidad), (ii) confirmar citológicamente la presencia de bacterias/levaduras/células inflamatorias en estos sitios lesionales, (iii) implementar un régimen antimicrobiano apropiado, (iv) documentar la reducción o desaparición de las lesiones cutáneas en los sitios previos tras las intervenciones antimicrobianas y (v) confirmar citológicamente la resolución de la infección tras las intervenciones antimicrobianas [43].

Los antisépticos tópicos deben representar la primera línea de tratamiento en los perros afectados [43]. El uso de antibióticos sistémicos, en la dosis y duración adecuadas, debe limitarse a los casos de piodermia profunda y/o a los casos en que la terapia tópica no sea exitosa o esté contraindicada. También se recomienda enfáticamente realizar cultivo y antibiograma antes de la terapia sistémica, en particular si se prescriben antibióticos ajenos al grupo de primera elección. De forma similar a los antibióticos, se alienta enfáticamente el uso prudente de antifúngicos sistémicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, terbinafina) y/o tópicos para tratar las infecciones por levaduras [44]. Estas recomendaciones reflejan el aumento de la resistencia antimicrobiana observado en la práctica clínica tanto en bacterias como en levaduras. Asimismo, para evitar el aumento de la presión antimicrobiana, debe evitarse la terapia antimicrobiana intermitente sistémica o tópica (es decir, la terapia «en pulsos»). Esta última afirmación se basa también en la falta de evidencia de que el uso regular a largo plazo de antisépticos tópicos pueda reducir la recurrencia de infecciones en los perros.

Las formulaciones antimicrobianas más utilizadas son soluciones que contienen distintas concentraciones de clorhexidina, con o sin el agregado de un antifúngico (p. ej., miconazol o ketoconazol). Los champús que contienen peróxido de benzoílo y lactato de etilo todavía se utilizan, aunque el primero puede estar contraindicado en perros atópicos por el alto efecto de resecaamiento asociado al ácido benzoico. En estos casos, el uso de un acondicionador sin enjuague para aumentar la hidratación cutánea es esencial. Se han publicado muy pocos estudios sobre la eficacia de la lavandina (cloro) y del ácido hipocloroso como tratamiento de la piodermia canina o de la otitis bacteriana [45–47]. Además, los estudios han confirmado el efecto antimicrobiano positivo de productos naturales de origen vegetal como alternativa válida a los antisépticos clásicos [47–49]. El mayor efecto rehidratante y calmante asociado a dichos productos constituye un beneficio adicional en los perros atópicos.

Para mejorar la eficacia y el uso responsable de los antimicrobianos, se aconseja a los veterinarios seguir las guías de tratamiento antimicrobiano establecidas en su país de práctica y/o las recomendaciones de consenso internacionales [43, 44, 50]. Los clínicos deben tener en cuenta que todas las infecciones recurrentes de la piel y de los oídos en los perros son secundarias a causas subyacentes. La causa subyacente debe identificarse y manejarse para lograr un buen resultado a largo plazo, y deben evitarse los ciclos repetidos de tratamiento antibiótico o antifúngico.

5.1.2 | Evidencia de seguridad

Estos tratamientos son, en general, seguros. Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales tras el tratamiento antimicrobiano sistémico, aunque los clínicos deben conocer los efectos adversos específicos asociados a los antimicrobianos y ser cautelosos al usarlos en pacientes de riesgo (p. ej., hepatotoxicidad e interacciones farmacológicas con los antifúngicos azólicos). Se han informado reacciones adversas cutáneas y/o sistémicas raras a los fármacos. Como se ha señalado, los champús pueden reseca e irritar y/o provocar reacciones de contacto en pacientes individuales.

5.1.3 | Recomendaciones

La importancia del papel que desempeñan las infecciones en la exacerbación de los signos clínicos de la DAC en los perros no ha cambiado respecto de las guías de tratamiento anteriores [1, 2]. Sin embargo, desde 2015 se han publicado varios estudios sobre el uso de opciones alternativas para tratar la infección superficial en pacientes atópicos. La mayoría de estos estudios fueron de laboratorio, aunque algunos fueron seguidos de ensayos clínicos. Además, se han publicado documentos de consenso y nuevas guías para orientar mejor a los clínicos en la identificación, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y por levaduras en animales de compañía. El papel central que desempeñan las infecciones bacterianas y por levaduras en la DAC sigue siendo muy claro, y el tratamiento de dichas infecciones es un paso fundamental en el plan de tratamiento de los perros atópicos, independientemente de la fase de la enfermedad (proactiva o reactiva).

5.2 | Modulación del microbioma

5.2.1 | Mecanismo de acción

La interacción entre los microbios y el hospedador es esencial para una homeostasis correcta. Asimismo, el diálogo continuo entre los microbios cutáneos y las células de la piel desempeña un papel esencial en la patogenia de la DAC [11, 12]. Modular el microbioma cutáneo para disminuir la presencia de organismos patógenos (p. ej., *S. pseudintermedius*) y aumentar la de organismos beneficiosos (p. ej., lactobacilos y estafilococos coagulasa negativos) puede ser útil en el manejo de la DAC. Los mecanismos que subyacen a esta modulación no se comprenden por completo; sin embargo, *in vitro* se ha demostrado un papel competitivo de las bacterias beneficiosas, junto con la generación de sustancias más tolerogénicas por parte de las células del hospedador expuestas a organismos beneficiosos [51, 52].

5.2.2 | Evidencia de eficacia

La modulación del microbioma puede ser, en el futuro, una alternativa a la terapia antimicrobiana tradicional para la disbiosis cutánea y a los medicamentos antiinflamatorios clásicos para tratar la DAC. Sin embargo, en la actualidad no hay evidencia suficiente que respalde los efectos beneficiosos de los probióticos orales como tratamiento de la DAC (Tabla S2). La exposición pre- y posnatal al probiótico *Lactobacillus rhamnosus* cepa GG ha mostrado un posible efecto duradero en la reducción de los signos clínicos tras las provocaciones con alérgenos en perros sensibilizados experimentalmente a los ácaros del polvo doméstico (ADP) [53–55]. La administración oral de *Lactobacillus paracasei* K71 (Hifu Sukoyaka Support; Kameda Seika) no disminuyó el prurito ni las lesiones en comparación con el tratamiento con cetirizina, aunque las puntuaciones de medicación disminuyeron significativamente en comparación con el grupo control [56]. La administración oral de *Escherichia coli* FK-23 inactivada por calor (Tsuyatto; NichiNichi Pharmaceutical) mejoró significativamente las lesiones cutáneas en perros atópicos en comparación con el placebo; sin embargo, las puntuaciones de prurito y de medicación no difirieron entre los grupos [57]. En un ensayo clínico abierto más reciente, el uso tópico de un spray disponible comercialmente (Linkskin spray; Nextmune), compuesto por lactobacilos tinalizados (*L. rhamnosus* cepa GG y *Lactobacillus*), sus medios de cultivo, vitamina D y polifenoles, mostró una mejoría significativa de los signos clínicos en perros atópicos [58]. Sin embargo, no se detectaron cambios en el microbioma cutáneo después de 4 semanas de aplicaciones diarias. Resultados muy recientes y similares, aunque preliminares, se han observado en un ensayo clínico abierto con aplicación diaria de una solución en spray que contiene *Lactiplantibacillus plantarum* YUN-V2.0 y *Lacticaseibacillus rhamnosus* YUN-S1.0 vivos en perros alérgicos [59].

Aunque limitada a la medicina humana [60–62], existe evidencia que respalda el posible uso de la aplicación cutánea de bacterias beneficiosas como tratamiento alternativo de la disbiosis cutánea. Los efectos de los antimicrobianos tópicos sobre el microbioma cutáneo no se han estudiado por completo en medicina veterinaria. Sin embargo, un ensayo clínico muy pequeño evaluó el efecto de un champú de clorhexidina/miconazol (Malaseb; Dermcare-Vet Pty Ltd) aplicado dos veces por semana durante 3 semanas [63]. Al final del estudio, no se observaron cambios en el microbioma tras 3 semanas de tratamiento ni 4 semanas después de suspender los baños, en comparación con los controles sanos y a lo largo del tiempo.

5.2.3 | Evidencia de seguridad

Estas preparaciones parecen ser seguras, aunque faltan datos a gran escala y/o a largo plazo sobre su seguridad y sus efectos en los microbiomas de la piel, el intestino y otros.

5.2.4 | Recomendaciones

- Existe evidencia limitada para recomendar el uso de probióticos orales para manejar/prevenir la DAC (SOR B).
- Los productos que contienen bacterias beneficiosas (vivas o muertas) pueden tener un efecto sobre la disbiosis cutánea, como se ha informado en medicina humana (SOR B). Sin embargo, hasta ahora hay evidencia limitada o nula de que el uso tópico de productos que contienen probióticos tinalizados o vivos afecte el microbioma cutáneo (SOR B).
- Cuando se utilizan solos (SOR C) o en combinación con otras modalidades (SOR D), los productos tópicos que contienen probióticos tinalizados o vivos se consideran seguros y eficaces para manejar los casos leves de DAC (SOR C).
- Estos suplementos no son adecuados para manejar los brotes agudos ni la inflamación crónica; es probable que muestren el mayor beneficio en los casos más leves y cuando se usan de forma regular en la terapia proactiva de mantenimiento (SOR D).

6 | Evitación de factores de brote no alérgicos, evitación de alérgenos e inmunoterapia alérgeno-específica

6.1 | Evitación de factores de brote no alérgicos

6.1.1 | Mecanismo de acción

Las medidas de evitación y control en la DAC apuntan a reducir la exposición a factores de brote alérgicos y no alérgicos para mantener la «carga total de desencadenantes» por debajo del umbral necesario para inducir brotes clínicos. Los factores no alérgicos en la dermatitis atópica (DA) humana incluyen factores ambientales (p. ej., baja humedad, ropa, detergentes) y desencadenantes psicológicos (p. ej., estrés); factores análogos pueden influir en los perros, aunque la evidencia es limitada.

6.1.2 | Evidencia de eficacia y recomendaciones

En los perros, la evidencia es insuficiente para formular recomendaciones generales sobre la importancia del ambiente, la humedad, los detergentes y el estrés como factores de brote. Por lo tanto, se alienta a los propietarios a identificar situaciones específicas asociadas al empeoramiento de la condición de su perro y a evitarlas o modificarlas [1].

Los fármacos modificadores del estado de ánimo y la modificación de la conducta son apropiados cuando es probable que el estrés/la ansiedad esté asociado con los brotes de DAC (SOR D).

Estos enfoques no son adecuados para manejar los brotes agudos ni la inflamación crónica. Es más probable que sean beneficiosos para evitar brotes cuando se integran en la terapia proactiva de mantenimiento (SOR D).

6.2 | Evitación de alérgenos

6.2.1 | Mecanismo de acción

Los factores de brote alérgicos en la DAC incluyen alérgenos ambientales (especialmente ADP y pólenes), alérgenos alimentarios y picaduras de pulgas u otros insectos. Los brotes agudos se producen cuando los perros hipersensibles se exponen a cargas alérgicas suficientemente altas. Identificar y, cuando sea posible, eliminar el contacto con estos alérgenos o su ingestión es importante para prevenir el deterioro o la recurrencia de los brotes [1]. El control de pulgas y de otros ectoparásitos reduce la exposición a los antígenos salivales de las pulgas, a los cuales los perros atópicos tienen predisposición a hipersensibilizarse con picaduras repetidas [64]. Los ensayos de restricción-provocación alimentaria («dietas de eliminación») se utilizan para identificar los alérgenos alimentarios que contribuyen a los signos crónicos, recurrentes y durante todo el año.

Los aeroalérgenos ambientales, como los ADP, pueden inducir brotes en perros sensibilizados experimentalmente [65, 66]. Las medidas de control ambiental, como la reducción de la carga de ADP (p. ej., acaricidas, fundas de colchón, ajuste de la humedad relativa, lavado y aspirado), buscan disminuir la exposición a los alérgenos en los perros sensibilizados.

6.2.2 | Evidencia de eficacia

El control de pulgas se ha vuelto mucho más fácil y eficaz en las últimas décadas [67]. En las exacerbaciones agudas de la DAC, en particular en zonas endémicas de pulgas, los profesionales deben comprobar si las pulgas pueden haber contribuido al empeoramiento de los signos. El estado atópico predispone a los perros a la hipersensibilidad a los antígenos salivales de las pulgas con la exposición repetida [64].

Los alérgenos alimentarios pueden precipitar brotes de DAC en perros sensibilizados, que típicamente muestran signos crónicos, recurrentes y durante todo el año. Sin embargo, las pruebas diagnósticas de alérgenos alimentarios han demostrado ser poco fiables [68]. La serología de inmunoglobulina (Ig)E/IgG específica para alimentos ofrecida por dos laboratorios comerciales no identificados no diferenció a los perros con reacciones adversas cutáneas a los alimentos de aquellos con enfermedades no inducidas por alimentos [69]. En consecuencia, deben realizarse uno o más ensayos dietéticos de restricción-provocación en todos los perros con DAC perenne (no

estacional) para determinar si los alérgenos alimentarios contribuyen a los signos clínicos [68]. Normalmente, los ensayos dietéticos deben llevarse a cabo durante 6-10 semanas utilizando dietas comerciales o caseras que contengan un bajo número de ingredientes nuevos y/o hidrolizados [70]. Si un ensayo dietético fracasó al inicio de la enfermedad, este aspecto debe reconsiderarse en caso de brotes de la enfermedad, especialmente si la terapia antiinflamatoria no es eficaz o ha dejado de serlo. Los perros atópicos pueden adquirir nuevas hipersensibilidades, y el desarrollo de una nueva alergia alimentaria podría ser la causa de una exacerbación de la DAC. Más detalles sobre los ensayos con dietas de eliminación pueden encontrarse en otras fuentes [71]. En un pequeño estudio japonés, la mayoría de los perros con signos de enfermedad cutánea alérgica, serología de IgE negativa para alérgenos ambientales y una prueba de proliferación linfocitaria positiva para alérgenos alimentarios respondieron favorablemente a la restricción dietética [72]. En un estudio más reciente, el 85 % de los alérgenos alimentarios causantes en perros con una reacción tardía a esos alérgenos (>6 h) fueron correctamente identificados mediante una prueba de proliferación linfocitaria [73]. Sin embargo, las pruebas de proliferación linfocitaria actualmente no están ampliamente disponibles comercialmente.

Se especula que los ácaros de almacenamiento en los alimentos secos para perros podrían causar recaídas de DAC debido a la reactividad cruzada alérgica con los ADP, a los cuales los perros atópicos suelen estar sensibilizados. Sin embargo, actualmente no hay evidencia de que evitar los alimentos secos comerciales para perros beneficie a los perros sensibilizados a ácaros de almacenamiento y/o ADP. Congelar los alimentos secos para perros podría reducir la contaminación con ácaros de almacenamiento, aunque se desconoce el impacto de dicha congelación sobre los signos clínicos de los perros sensibles a los ácaros.

Las glicoproteínas de los ADP del género *Dermatophagoides* son los alérgenos más comunes en los perros con DAC en todo el mundo [74]. Reducir el número de ácaros y de alérgenos en el hogar de los pacientes con hipersensibilidad a los ácaros es atractivo en teoría, pero difícil en la práctica [75]. Persiste la controversia sobre la eficacia de las medidas de control de los ADP en el asma o la DA humanas sensibles a los ácaros [76-78]. En hogares con perros atópicos, el uso de control ambiental directo de pulgas durante el año previo junto con el aspirado regular se asoció con una reducción estadísticamente significativa de los niveles de alérgenos de ácaros en las alfombras de la sala de estar [79]. Un estudio no controlado informó mejoría clínica en perros atópicos sensibilizados a ácaros tras el control de los ADP con un spray de benzoato de bencilo [80]. Además, el aislamiento de perros con DAC en jaulas donde se controlaban los ADP llevó a reducciones rápidas del prurito en la mayoría de los perros con hipersensibilidad IgE a alérgenos ambientales [81].

Productos (p. ej., sprays para alfombras, polvos, champús para alfombras, productos para aplicar sobre el animal) que contienen ingredientes distintos del benzoato de bencilo se comercializan actualmente en algunos países y pretenden reducir los niveles de alérgenos en el hogar, o incluso sobre la mascota. Sin embargo, actualmente no hay evidencia de que estos productos aporten algún beneficio clínico a los perros con DAC. Además, en un estudio reciente, la concentración ambiental de Der f 1 mostró una asociación inversa con la TEWL y ninguna asociación con las puntuaciones del Índice de Extensión y Gravedad de la Dermatitis Atópica Canina, 4.^a iteración (CADESI-04) ni con la Escala Visual Analógica de Prurito (PVAS) [82].

6.2.3 | Evidencia de seguridad

Es probable que los diversos enfoques de evitación de alérgenos sean seguros. Sin embargo, los clínicos deben conocer el potencial de efectos adversos de los ectoparasiticidas y de otros productos utilizados para controlar los alérgenos ambientales (que pueden incluir a los humanos y a otros animales de un hogar). Además, debe considerarse el potencial de ecotoxicidad (es decir, el impacto sobre organismos no objetivo) al seleccionar los ectoparasiticidas y otros productos y las estrategias de tratamiento.

6.2.4 | Recomendaciones

- En regiones endémicas de pulgas, se recomiendan antiparasitarios contra pulgas durante todo el año en todos los perros con DAC como terapia proactiva (SOR D). Deben seguirse los protocolos estándar de control de pulgas según las guías regionales. La eficacia de muchos antiparasitarios contra pulgas puede reducirse con el champú frecuente; en perros que se bañan repetidamente se recomienda una selección cuidadosa y, de ser necesario, adulticidas orales o parenterales o una aplicación más frecuente de adulticidas tópicos (SOR D).
- No hay evidencia de que las pruebas alergológicas serológicas o intradérmicas para alérgenos alimentarios predigan de manera fiable los resultados de los ensayos dietéticos de restricción-provocación en perros con reacciones adversas a los alimentos. En consecuencia, no pueden recomendarse tales pruebas para evaluar la hipersensibilidad alimentaria en perros con DAC asociada a alimentos [68, 73] y se recomiendan las dietas de eliminación para evaluar la participación de los alérgenos alimentarios en la DAC (SOR A).
- Para disminuir la contaminación excesiva con ácaros de almacenamiento, los propietarios deben evitar guardar los alimentos secos en lugares húmedos y cálidos y deben usar recipientes limpios y herméticos como terapia proactiva (SOR D).
- Si se intentan medidas de evitación de los ADP, parecería lógico restringirlas a los perros sensibilizados únicamente a los ADP y usar una combinación de medidas que podría incluir acaricidas, fundas impermeables para el colchón de la mascota y el lavado y aspirado frecuentes y minuciosos del colchón y del ambiente.
- Es probable que cualquier beneficio tarde algunos meses en producirse debido a la larga persistencia de los alérgenos de ácaros y de otros alérgenos en el ambiente. Por lo tanto, el control ambiental de los alérgenos de los ácaros del polvo solo puede ser adecuado para el tratamiento proactivo en perros alérgicos a los ácaros del polvo (SOR B).

6.3 | Inmunoterapia alérgeno-específica

6.3.1 | Mecanismo de acción

La inmunoterapia alérgeno-específica (ITA) consiste en la administración repetida de dosis crecientes de alérgenos relevantes con el objetivo de reducir los signos clínicos de la DA [83, 84]. La ITA tiene un mecanismo único que puede prevenir la progresión de la enfermedad. Con el tiempo, aumenta las células T reguladoras y las concentraciones de interleucina (IL)-10 y puede disminuir la IgE alérgeno-específica [85].

6.3.2 | Evidencia de eficacia

La ITA puede administrarse por vía subcutánea, percutánea, intralinfática u oral. La mayoría de los estudios han utilizado protocolos subcutáneos. La inmunoterapia rápida (rush o fast-track), en la que la fase de inducción se acorta a un solo día, sigue los mismos principios mecánicos. Más recientemente, se han explorado los abordajes sublingual, percutáneo y oromucoso como vías alternativas de administración de alérgenos (Tabla S3).

Las pruebas alergológicas intradérmicas (PID) y la serología de IgE son útiles para identificar la sensibilización a alérgenos ambientales en perros con DAC y para seleccionar los alérgenos relevantes para la ITA [86, 87]. Sin embargo, las reacciones inmediatas en las PID y las serologías de IgE a alérgenos ambientales también son comunes en perros atópicos, por lo que estas pruebas no pueden diferenciar a los perros con DAC de los perros normales [88, 89].

Los veterinarios pueden utilizar la PID o la serología de IgE para identificar la sensibilización a alérgenos ambientales, ya que no hay evidencia clara de que los resultados de la ITA difieran cuando los alérgenos se seleccionan mediante PID o mediante serología [90, 91]. No existe estandarización de cómo se realiza la PID o la serología de IgE para seleccionar alérgenos para la ITA. La evidencia acumulada indica que los resultados de las pruebas serológicas pueden variar sustancialmente entre laboratorios [92]. Por lo tanto, para ser incluidos en las preparaciones de ITA, los alérgenos deben corresponder a los patrones de exacerbación clínica y a la probable exposición según la historia y la ubicación geográfica (teniendo en cuenta las reacciones cruzadas entre alérgenos).

Aproximadamente entre el 50 % y el 80 % de los perros que reciben ITA durante 6-12 meses muestran buena mejoría clínica o una menor necesidad de terapia antipruriginosa [84, 93, 94]. En el uso a largo plazo, un tercio de los propietarios que administraron ITA durante 5-10 años la calificó como muy eficaz [95], y alrededor del 18 % informa remisión completa sin necesidad de más terapia [96, 97]. En una encuesta retrospectiva a largo plazo, casi dos tercios de los perros mostraron respuestas de satisfactorias a excelentes a la ITA [98]. Se informó que la CdV de los perros atópicos y de sus propietarios mejoró con la inmunoterapia [99]. El cumplimiento por parte del propietario se identificó como un factor principal que influye en el resultado de la inmunoterapia [100].

Se ha informado que la inmunoterapia rápida es tan eficaz como los protocolos de inducción convencionales [101-104]. Un estudio piloto de inmunoterapia sublingual u oromucosa produjo resultados prometedores [105], aunque una comparación posterior de ITA intralinfática, subcutánea y oromucosa demostró una eficacia marcadamente menor de la inmunoterapia oromucosa en comparación con las otras vías, si bien el número de casos era pequeño [106]. Por el contrario, en varios estudios se demostró que la inmunoterapia intralinfática es al menos tan eficaz como la ITA subcutánea y potencialmente más eficaz, en particular cuando se realiza con guía ecográfica [104, 107-109].

La frecuencia de las inyecciones y la dosis deben individualizarse según la respuesta clínica y los efectos adversos, como el prurito transitorio. Si el prurito del paciente aumenta inmediatamente después de la inyección y luego disminuye gradualmente, debe reducirse la cantidad inyectada. Si el prurito aumenta antes de la inyección, es aconsejable acortar el período entre inyecciones. Al mismo tiempo, puede disminuirse la dosis administrada.

Dado que la ITA generalmente tarda meses en ejercer un efecto clínico, durante la fase de inducción suele requerirse medicación antiinflamatoria concurrente. Sin embargo, los nuevos adyuvantes y alérgenos recombinantes pueden reducir ese tiempo hasta el efecto clínico y mejorar las tasas de éxito [110]. No hay evidencia clara en perros de que la terapia antiinflamatoria concurrente reduzca la eficacia de la ITA. La ITA debe continuarse, por lo general, durante ≥ 1 año antes de evaluar la respuesta, y a menudo se necesita un tratamiento a largo plazo [94]. Algunos perros mantienen la remisión tras la suspensión y, en aquellos con remisión completa prolongada con ITA, deben hacerse intentos de disminuir la frecuencia de administración.

Se remite a los lectores a revisiones detalladas para una discusión exhaustiva de los protocolos de ITA y de los factores que influyen en los resultados del tratamiento [84, 94].

6.3.3 | Evidencia de seguridad

Los protocolos de inmunoterapia se han informado, en general, como seguros [94, 100, 108, 111]. Los efectos adversos suelen ser leves y transitorios, e incluyen aumentos temporales del prurito, aunque muy raramente pueden ocurrir reacciones anafilácticas. La frecuencia de inyección y la dosis deben individualizarse según la respuesta clínica y la aparición de dichos efectos adversos. No hay evidencia que sugiera que la medicación antiinflamatoria u otra concurrente reduzca la seguridad de la ITA.

6.3.4 | Recomendaciones

- Varios estudios han evaluado la ITA con resultados muy similares. Podemos recomendar este tratamiento como terapia proactiva de la DAC (SOR B).
- La ITA debe recomendarse en perros con DA cuando la PID o la serología de IgE hayan identificado alérgenos clínicamente relevantes, especialmente cuando la evitación no sea factible [112]. También está indicada cuando la terapia sintomática es ineficaz, mal tolerada o no apta para uso a largo plazo [112] (SOR D).
- La ITA conducirá a la remisión completa en una minoría de perros atópicos. Sin embargo, según los datos disponibles, disminuirá el prurito, las lesiones cutáneas y/o la necesidad de medicación adicional en la mayoría de los perros (SOR B).
- El tiempo necesario para ver una respuesta clínica implica que la ITA solo es adecuada para el tratamiento proactivo de mantenimiento de la DAC.

7 | Terapia antiinflamatoria, antipruriginosa e inmunomoduladora

7.1 | Antihistamínicos

7.1.1 | Mecanismo de acción

Los antagonistas del receptor de histamina tipo 1 (antihistamínicos H1) incluyen, entre otros, la hidroxizina, la difenhidramina, la clorfeniramina, la dimetindeno, la clemastina, la cetirizina y la fexofenadina. Estos fármacos actúan principalmente estabilizando los receptores H1 en un estado inactivo, reduciendo así la vasodilatación inducida por histamina, el aumento de la permeabilidad vascular y la estimulación de los nervios sensitivos.

7.1.2 | Evidencia

Varios estudios antiguos no tenían medidas de resultado claras y, en consecuencia, no fueron evaluados. En un estudio más contemporáneo, aproximadamente una cuarta parte de los propietarios percibió los antihistamínicos orales como muy eficaces en sus perros atópicos [95]. Sin embargo, los ensayos controlados con placebo con evaluaciones objetivas de los resultados han mostrado una eficacia limitada (Tabla S4). La hidroxizina no logró prevenir el desarrollo de lesiones en un modelo experimental de DA aguda [113], y la cetirizina no mejoró significativamente el prurito en perros con DAC [114]. La clemastina, considerada en su momento eficaz, demostró posteriormente carecer de biodisponibilidad oral [115].

Ciertos antihistamínicos demuestran actividad farmacodinámica a pesar de su escasa eficacia clínica. La cetirizina redujo la formación de habones inducidos por histamina y por el compuesto 48/80 en perros sanos [116], y la hidroxizina y la cetirizina inhibieron las respuestas intradérmicas a la histamina [117, 118]. No obstante, estos efectos fisiológicos no se han traducido en mejorías clínicas consistentes [116].

Un ensayo controlado aleatorizado con placebo que comparó la dimetindeno (Fenistil; Novartis) y una combinación de hidroxizina/clorfeniramina (Histacalmine; Virbac) demostró reducciones pequeñas pero variables del prurito [119]. La fexofenadina produjo un beneficio modesto, en particular combinada con vitamina E [120]. Existe evidencia limitada de que la trimeprazina pueda reducir los requerimientos de glucocorticoides [121].

7.1.3 | Evidencia de seguridad

Los antihistamínicos son, en general, seguros, con efectos adversos limitados a la sedación y a las alteraciones gastrointestinales.

7.1.4 | Recomendaciones

- Los efectos deseables de los antihistamínicos (leve beneficio antipruriginoso y sedación) se ven frecuentemente superados por su eficacia limitada y por los requerimientos de dosificación una a dos veces al día.
- No podemos sugerir los antihistamínicos para el tratamiento reactivo de la DAC (es decir, la terapia de inducción para manejar los brotes) (SOR B).
- Pueden considerarse para el manejo proactivo de mantenimiento de la enfermedad leve (SOR A) o estacional, o cuando la sedación sea deseable (SOR D).
- Siempre que sea posible, los clínicos deben usar agentes con actividad farmacológica documentada en perros, específicamente la hidroxizina (2 mg/kg por vía oral dos veces al día) o la cetirizina (0,5–1,0 mg/kg v.o. una vez al día) (SOR B).
- Los clínicos deben informar a los propietarios sobre la respuesta variable, el potencial de sedación y la falta de evidencia de eficacia de los antihistamínicos tópicos (SOR B).

7.2 | Glucocorticoides tópicos

7.2.1 | Mecanismo de acción

Los glucocorticoides afectan a las células al unirse al receptor de glucocorticoides (RG). El complejo activado RG-glucocorticoide se transloca al núcleo («efecto genómico»), donde activa la transcripción de genes antiinflamatorios y, al mismo tiempo, reprime la transcripción de genes proinflamatorios al interactuar con factores de transcripción. Además, las acciones de los glucocorticoides están mediadas por interacciones con el RG citosólico o unido a la membrana, lo que conduce a la modulación de la actividad de diversas quinasas y de otros mediadores inflamatorios («efecto no genómico») [122]. Esto da como resultado una reducción rápida y de amplio espectro de la inflamación aguda, con una reversión de los cambios inflamatorios crónicos con el tratamiento a más largo plazo.

7.2.2 | Evidencia de eficacia

Múltiples ECA y revisiones sistemáticas han confirmado la eficacia de los glucocorticoides tópicos para el tratamiento de la DAC [4]. Dos ECA [123, 124] y una revisión sistemática [4] aportan evidencia de la alta eficacia de los sprays de glucocorticoides de potencia media (es decir, solución de triamcinolona al 0,015 % y aceponato de hidrocortisona al 0,0584 %) para resolver las lesiones cutáneas y el prurito en la DAC (Tabla S5). En otro ECA de 12 semanas, el spray de aceponato de hidrocortisona mostró eficacia y tolerancia similares a las de la ciclosporina oral [125]. Un pequeño estudio abierto también mostró que la aplicación diaria del spray de aceponato de hidrocortisona durante 1-2 semanas mejoró significativamente las lesiones y el prurito en perros atópicos [126], y que las respuestas clínicas se correlacionaron con una disminución de la TEWL. En otro pequeño estudio, tanto el tratamiento diario como el intermitente, 3 días por semana durante 3 semanas, mejoraron las puntuaciones de lesiones CADESI-03, aunque el efecto fue mayor con el tratamiento diario [81]. En un ECA de terapia proactiva, el tratamiento de perros atópicos con spray de aceponato de hidrocortisona dos días consecutivos cada semana mantuvo la remisión y previno las recaídas de prurito y/o lesiones clínicas durante una mediana de 115 días, en comparación con 33 días en el grupo control con placebo [127]. Recientemente, un pequeño ECA doble ciego mostró que la aplicación de aceponato de hidrocortisona (una vez al día durante 7 días y luego una vez cada 2 días) en perros atópicos sometidos a terapia de inducción con oclacitinib (es decir, 0,4-0,6 mg/kg dos veces al día durante 14 días y luego una vez al día durante 14 días) mejoró significativamente las puntuaciones de prurito y de lesiones en comparación con el placebo [128].

Estudios recientes también han demostrado la eficacia del aceponato de hidrocortisona en la OE canina. En un ECA, las soluciones de aceponato de hidrocortisona y de prednisolona/polimixina B/miconazol administradas diariamente fueron igualmente eficaces para resolver la otitis externa eritemato-ceruminosa con sobrecrecimiento estafilocócico y/o de *Malassezia* [129]. En un estudio abierto, tras el tratamiento inicial con un producto de betametasona/ciprofloxacina/clotrimazol, la aplicación proactiva dos veces por semana de aceponato de hidrocortisona mantuvo la remisión clínica en 88 de 90 oídos tratados durante 12 meses [130]. Se han informado resultados similares con otros glucocorticoides tópicos. En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con vehículo, un spray de acetónido de triamcinolona al 0,015 % aplicado dos veces al día durante 7 días, luego una vez al día durante 7 días y luego en días alternos durante 2 semanas (es decir, 28 días en total), mejoró significativamente el prurito, las lesiones cutáneas y las puntuaciones de evaluación global en perros atópicos [123]. En otro ECA, la aplicación ótica dos veces por semana de una solución de mometasona al 0,1 % previno los brotes y no causó disbiosis microbiana en 10 perros atópicos [131].

A la vista de esta evidencia, es probable que otras formulaciones de glucocorticoides tópicos sean beneficiosas en la DAC, aunque la eficacia y la seguridad de estos medicamentos variarán según el tipo de glucocorticoide y de vehículo utilizados. También es probable que puedan emplearse medicamentos glucocorticoides tópicos apropiados para manejar la inflamación o el prurito en otros sitios de los perros afectados (p. ej., conjuntivitis atópica).

7.2.3 | Evidencia de seguridad

Los clínicos deben tener en cuenta que los glucocorticoides tópicos están autorizados en gran medida para su uso durante períodos limitados; aunque la seguridad a corto plazo es muy buena, se aconseja precaución con el uso a largo plazo, ya que es probable que aparezcan efectos adversos. El riesgo con los glucocorticoides «tradicionales» (p. ej., hidrocortisona, prednisolona, acetónido de triamcinolona, betametasona y dexametasona) se correlaciona con su potencia antiinflamatoria, que puede verse agravada por el vehículo (en general, los vehículos más oclusivos aumentan la potencia y los efectos adversos). Los efectos adversos locales incluyen adelgazamiento de la piel con o sin desgarro, comedones y quistes foliculares superficiales (milia). También pueden aparecer infecciones secundarias estafilocócicas y/o por *Malassezia*, y la inflamación resultante puede enmascarar los cambios atróficos. No obstante, cuando se maneja con cuidado, un efecto atrófico podría ser útil inicialmente para revertir la liquenificación en lesiones cutáneas con inflamación crónica. Además de los efectos locales, la absorción sistémica puede provocar supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) e hipercortisolismo iatrogénico. Es probable que el riesgo varíe con el glucocorticoide, el vehículo y la extensión de la aplicación. Por ejemplo, se informaron efectos leves sobre la función adrenal en perros sanos tras la aplicación ótica dos veces por semana de una preparación de dexametasona y no de una de betametasona [132]. Un estudio informó que la dexametasona suprimió las respuestas de la hormona adrenocorticotrópica más que la betametasona, la triamcinolona o la mometasona, aunque las diferencias no fueron significativas [133]. Una aplicación ótica de dexametasona al 0,1 % durante 2 semanas produjo niveles elevados de enzimas hepáticas y supresión adrenal en perros sanos [134]; sin embargo, no se observaron efectos con dexametasona al 0,01 %. Tras 28 días de aplicación escalonada de un spray de acetónido de triamcinolona al 0,015 %, se observaron efectos adversos en cinco de 52 perros tratados (descamación/proliferación, polifagia, poliuria y polidipsia, alteraciones gastrointestinales y reducciones menores en los recuentos totales de leucocitos, linfocitos y eosinófilos) [123].

Los glucocorticoides tópicos «no tradicionales» más nuevos (p. ej., aceponato de hidrocortisona, furoato de mometasona y prednicarbate) tienen una mejor relación beneficio/riesgo, con menos efectos adversos locales y sistémicos en comparación con los glucocorticoides tópicos «tradicionales» de potencia antiinflamatoria similar. No se observaron efectos adversos, atrofia cutánea ni supresión significativa del eje HHA con el aceponato de hidrocortisona en estudios de seguridad ni en un ECA de hasta 70 días de duración [124, 135]. Sin embargo, en un estudio experimental se observaron cambios atróficos en la piel abdominal y supresión de las respuestas a las PID [136]. En un estudio de 3 semanas, el tratamiento diario con aceponato de hidrocortisona produjo una supresión leve de los niveles de cortisol post-ACTH, aunque no se observó ningún efecto con el tratamiento 3 días por semana [137]. Además, no se observaron efectos adversos atribuibles al tratamiento en nueve perros tratados concurrentemente con aceponato de hidrocortisona y oclacitinib [128]. En otros estudios, la aplicación ótica de furoato de mometasona no tuvo efecto sobre las PID [138], y el tratamiento ótico dos veces por semana con una solución de furoato de mometasona al 0,1 % no alteró la diversidad del microbioma ni produjo sobrecrecimiento microbiano a lo largo de 28 días en 10 perros atópicos [131]. El furoato de mometasona tópico, florfenicol y terbinafina en una formulación de depósito no tuvo efecto sobre la prueba de estimulación con ACTH en perros de razas pequeñas con OE bilateral [139]. Sin embargo, la absorción de los glucocorticoides tópicos está relacionada con el grosor de la epidermis y del EC. Además, la absorción de los glucocorticoides tópicos aumenta en la piel inflamada [140].

7.2.4 | Evaluación de la seguridad

En general, la seguridad a corto plazo es buena. La seguridad a largo plazo es de buena a deficiente, según la relación beneficio/riesgo del glucocorticoide, la extensión del área tratada, el grosor de la piel tratada y la frecuencia de aplicación. Aunque existen informes de reacciones de contacto a preparaciones de glucocorticoides tópicos, estas pueden deberse al vehículo y/o a otros ingredientes y no al glucocorticoide.

7.2.5 | Recomendaciones

- Los glucocorticoides tópicos muestran una actividad antiinflamatoria y antipruriginosa rápida, duradera y de amplio espectro. Por lo tanto, son adecuados para el tratamiento inicial de los brotes agudos y las lesiones crónicas, así como para la terapia proactiva de mantenimiento (SOR A).
- Los glucocorticoides tópicos son ideales para las lesiones cutáneas localizadas y/o la inflamación en sitios específicos, como los conductos auditivos y la conjuntiva (SOR D).
- La potencia antiinflamatoria de los glucocorticoides tópicos no tradicionales puede ser limitada en la piel crónicamente liquenificada (SOR D); los glucocorticoides tópicos «tradicionales» son más eficaces en estas lesiones.
- El tipo de glucocorticoide tópico, la duración del tratamiento y la frecuencia de uso deben adaptarse a cada paciente (SOR D).
- La terapia reactiva debe continuar normalmente hasta que haya una remisión completa y estable de los signos antes de cambiar a la terapia proactiva de mantenimiento (SOR D).
- Siempre que sea posible, deben usarse glucocorticoides tópicos no tradicionales para el tratamiento a largo plazo, debido a su mejor perfil de seguridad (SOR D).

7.3 | Glucocorticoides sistémicos

7.3.1 | Mecanismo de acción

Los glucocorticoides se unen al receptor de glucocorticoides, afectando la transcripción de genes diana y modulando la actividad de diversas quinasas (véase la sección 7.2).

7.3.2 | Evidencia de eficacia

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos en DAC [3, 4] y las guías previas sobre la DAC [1, 2] han establecido la eficacia de los glucocorticoides orales para el tratamiento reactivo de la DA en perros (Tabla S6). En la mayoría de los estudios, se utilizaron prednisolona, prednisona o metilprednisolona orales en dosis de 0,5–1,0 mg/kg por día, en una o dos tomas divididas, para inducir la remisión clínica en perros atópicos [3, 4, 141]. Los glucocorticoides inyectables de acción prolongada rara vez se han evaluado en cuanto a su eficacia en la DAC.

Los glucocorticoides orales mejoran el prurito y los signos clínicos (incluidas las lesiones agudas y crónicas, la otitis y la pododermatitis) de los perros con DAC grave o extensa en la fase reactiva del tratamiento. Debido a la variabilidad en la presentación clínica de la DAC, la duración de los estudios, las dosis de glucocorticoides y los regímenes de reducción incluidos en estos estudios, no fue posible realizar un metaanálisis de los datos agrupados de los estudios con glucocorticoides. La mayoría de los estudios con glucocorticoides en DAC utilizaron un esquema de reducción de dosis predeterminado, con administración diaria durante 7 días seguida de una reducción a días alternos durante 14–21 días [3, 4, 141]. Lamentablemente, no se han realizado ensayos clínicos comparativos controlados que evalúen la eficacia de diferentes dosis de glucocorticoides y esquemas de reducción de dosis para el control de los signos clínicos en perros con DAC.

Los glucocorticoides orales (prednisolona, prednisona o metilprednisolona) deben usarse a 0,5 mg/kg una a dos veces al día hasta inducir la remisión (fase reactiva) de los signos clínicos de la DAC, incluso, si es necesario, durante un ensayo con dieta de eliminación para el diagnóstico de DAC asociada a alimentos [1, 142]. Una vez que se produce la remisión clínica, la dosis de glucocorticoides orales debe reducirse gradualmente (menores dosis y frecuencia) para minimizar el riesgo de efectos adversos y luego suspenderse. Para evitar los efectos adversos a largo plazo de los glucocorticoides orales, pueden utilizarse otras intervenciones con menos efectos adversos y eficacia clínica previamente establecida en la DAC (p. ej., terapia proactiva con glucocorticoides tópicos, lokivetmab, inhibidores de la Janus quinasa [JAK], ciclosporina y otros) para manejar el prurito o la inflamación persistentes o los brotes mientras se eliminan o se abordan los factores de brote asociados a la DA en cada paciente.

Los glucocorticoides orales pueden administrarse de forma concomitante con ciclosporina oral, oclacitinib o lokivetmab durante la fase reactiva de la terapia de la DAC; sin embargo, los clínicos

deben considerar el beneficio de utilizar tales combinaciones antiinflamatorias/antipruriginosas, dado que se considera que los glucocorticoides tienen la mayor «amplitud de inhibición inmunitaria» en la DAC [7]. En los pacientes en los que la terapia con ciclosporina se utilizará inicialmente para inducir la remisión clínica de la DAC, la prednisolona oral combinada durante las primeras 3 semanas aumenta la velocidad de inicio de la mejoría clínica en comparación con la ciclosporina sola [143]. Un curso de prednisolona de 0,5 mg/kg dos veces al día durante los primeros 4 días del tratamiento con oclacitinib también puede reducir el rebote del prurito que puede observarse al pasar de la administración cada 12 h a cada 24 h (véase la sección 7.4.1) [144].

No se dispuso de datos para evaluar la eficacia de la monoterapia con glucocorticoides sistémicos en perros durante la terapia proactiva de la DAC.

7.3.3 | Evidencia de seguridad

Los efectos adversos de los glucocorticoides orales (p. ej., poliuria, polidipsia, polifagia, jadeo) son comunes en los perros. Aunque la administración a corto plazo de glucocorticoides orales (p. ej., prednisona) durante 3 semanas en perros atópicos sistémicamente sanos no mostró cambios significativos en la concentración de glucosa en sangre, en la concentración sérica de sodio o potasio, ni en los índices ecocardiográficos de grosor de pared o de función cardíaca [145], los glucocorticoides deben usarse con cuidado en pacientes con DAC y con insuficiencia cardíaca congestiva.

El uso a largo plazo de glucocorticoides puede dar lugar a hipercortisolismo iatrogénico, cuya aparición depende del fármaco, la dosis, la frecuencia, la duración y el paciente. Los signos clínicos pueden incluir lesiones cutáneas eritematosas y pruriginosas asociadas con calcinosis cutis. Los propietarios pueden interpretar esto como un brote de la DAC de su perro, lo que los lleva a aumentar de forma inapropiada la dosis y/o la frecuencia de uso de los glucocorticoides. El uso prolongado de glucocorticoides también se ha asociado con predisposición a bacteriuria subclínica e infecciones del tracto urinario [146, 147]; sin embargo, un estudio prospectivo reciente no encontró tal predisposición en perros que recibieron quimioterapia antineoplásica que incluía prednisona [148]. No obstante, los signos de hipercortisolismo iatrogénico (especialmente calcinosis cutis) deben llevar a los clínicos a reducir gradualmente los glucocorticoides lo más rápido posible e instituir medidas alternativas para manejar la DAC.

Siempre que sea posible, deben evitarse los glucocorticoides inyectables de acción prolongada, ya que la imposibilidad de reducir su dosis aumenta el riesgo de eventos adversos.

7.3.4 | Recomendaciones

- Los glucocorticoides orales se recomiendan para el tratamiento reactivo de los brotes debido a su rápida acción y alta eficacia (SOR A), aunque deben usarse con precaución como tratamiento a largo plazo debido a la frecuente aparición de efectos adversos.
- Los perros atópicos sin un beneficio clínico rápido durante la administración de glucocorticoides orales deben ser reevaluados en busca de infecciones secundarias y complicaciones (p. ej., ectoparasitosis) y/o diagnósticos alternativos (p. ej., linfoma cutáneo de células T epiteliotrópico) (SOR D).
- Los glucocorticoides orales pueden administrarse de forma concomitante con ciclosporina oral, oclacitinib o lokivetmab durante la fase reactiva de la terapia de la DAC (SOR B).
- No se recomienda la administración concomitante prolongada de glucocorticoides orales, ciclosporina u oclacitinib en ninguna combinación debido al riesgo teóricamente mayor de inmunosupresión, que predispone a infecciones oportunistas potencialmente graves de la piel u otros órganos, así como al desarrollo de neoplasias (SOR D).

7.4 | Inhibidores de JAK

7.4.1 | Oclacitinib

7.4.1.1 | Mecanismo de acción. El oclacitinib (Apoquel; Zoetis) es un bloqueador de receptores que inhibe JAK1 el doble que JAK2 y, en consecuencia, bloquea predominantemente la actividad de la IL-31 y de otras citocinas que utilizan la vía JAK-transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) (p. ej., citocinas de linfocitos T colaboradores [Th] 2 y Th22).

7.4.1.2 | Evidencia de eficacia. Múltiples estudios experimentales y ECA han demostrado que el oclacitinib reduce rápidamente el prurito y los signos clínicos de la DAC significativamente mejor que el placebo [149, 150] y al menos tan bien como la prednisolona [141] y la ciclosporina [151] (Tabla S7). El oclacitinib está autorizado para el tratamiento del prurito asociado a dermatitis alérgica y de las manifestaciones clínicas de la DAC en perros a 0,4-0,6 mg/kg cada 12 h durante 14 días y luego cada 24 h. Puede observarse un brote de prurito tras la transición a la dosificación cada 24 h. Este efecto puede reducirse cuando el oclacitinib se asocia con prednisolona a 0,5 mg/kg v.o. dos veces al día durante los primeros 4 días de administración [144]. Es posible que la administración de oclacitinib cada 12 h durante más de 14 días pueda mejorar este fenómeno de brote y lograr la remisión en perros que no pueden mantenerse con el régimen «cada 24 h» [152]. Una vez lograda la remisión completa, puede ser posible reducir aún más la dosis y/o la frecuencia del tratamiento necesarias para mantener la remisión de los signos. En un ECA con 18 perros atópicos, el tratamiento tópico concurrente con un spray de aceponato de hidrocortisona al 0,0584 % ayudó a prevenir los brotes de prurito e inflamación al reducir gradualmente el tratamiento con oclacitinib en perros con DAC [128].

7.4.1.3 | Evidencia de seguridad. Los efectos adversos a corto plazo del oclacitinib parecen menores [141, 149-151]. La administración a largo plazo de oclacitinib a la dosis autorizada es bien tolerada [153]. Los cambios en los hemogramas, los perfiles bioquímicos y los parámetros del análisis de orina parecen mínimos incluso tras el tratamiento prolongado, ya sea cada 24 h (≤ 630 días) [153] o cada 12 h (≤ 113 días) [152]. Aunque no existe consenso sobre la frecuencia, se recomienda el monitoreo periódico de los resultados bioquímicos séricos y, en particular, de los hemogramas completos de los perros en tratamiento a largo plazo, especialmente con dosis superiores a las autorizadas.

El oclacitinib no está aprobado para su uso en perros de menos de 12 meses de edad ni con afecciones neoplásicas concurrentes (incluidos histiocitomas y papilomas). Es posible que el tratamiento aumente la susceptibilidad a las infecciones, aunque no se ha asociado específicamente con infecciones del tracto urinario [153] y resultó en un menor uso sistémico de antimicrobianos para infecciones cutáneas en un pequeño estudio [154]. Sin embargo, la otitis, la dermatitis por *Malassezia*, la piodermia y la forunculosis interdigital se encuentran entre los posibles efectos adversos listados (aunque estos pueden asociarse a un brote de la afección atópica o alérgica subyacente y no ser un efecto adverso directo del fármaco). Se han informado cambios de comportamiento (p. ej., letargo) en perros tratados con oclacitinib. Aunque de carácter anecdótico, se han informado un posible aumento de la conducta agresiva, cambios de peso y una menor respuesta al tratamiento de enfermedades neoplásicas en perros que reciben oclacitinib.

7.4.1.4 | Recomendaciones.

- El oclacitinib muestra una actividad antipruriginosa y antiinflamatoria rápida y duradera y, por lo tanto, es adecuado para el tratamiento de los brotes agudos y para la terapia proactiva de mantenimiento de la DAC (SOR A).
- Es probable que la actividad del oclacitinib sea de espectro semiamplo y, por lo tanto, los perros con lesiones crónicas (en particular otitis y pododermatitis) que probablemente involucren mediadores no asociados a JAK/STAT pueden beneficiarse de terapias adicionales o alternativas para inducir y mantener la remisión clínica (SOR D).
- Se recomienda el monitoreo clínico regular con resultados hematológicos, bioquímicos y de análisis de orina, especialmente en perros mantenidos con tratamiento cada 12 h, o con afecciones subyacentes y/o tratamientos concurrentes que los hagan más susceptibles a la

inmunosupresión o a otros eventos adversos (SOR C).

7.4.2 | Ilunocitinib

7.4.2.1 | Mecanismo de acción. El ilunocitinib (Zenrelia; Elanco) es un bloqueador pan-receptor de JAK que inhibe la actividad de las citocinas inflamatorias que utilizan la vía JAK-STAT. Debido a la inhibición más extensa de los receptores de JAK, el ilunocitinib puede tener una actividad más amplia contra la DAC que otros inhibidores de JAK disponibles comercialmente.

7.4.2.2 | Evidencia de eficacia. Se han publicado tres ECA sobre el efecto del ilunocitinib en el tratamiento de la DAC [155, 156] o de la dermatitis alérgica [157] (Tabla S7). Dos de estos estudios fueron controlados con placebo [156, 157] y uno fue un estudio comparativo directo del ilunocitinib con el oclacitinib [155]. En los ensayos clínicos controlados con placebo, el ilunocitinib, administrado a la dosis de etiqueta de 0,6–0,8 mg/kg una vez al día, mostró una mejoría significativa del prurito y de los signos clínicos de DAC y alergias desde el D2 posadministración, y se observó una reducción del prurito o de los signos clínicos de ≥ 50 % en el 25,4 % y el 83 % de los perros después del D7 [155] y del D28 [156], respectivamente. En el ECA doble ciego comparativo directo, el ilunocitinib, administrado a la dosis anterior, redujo tanto las puntuaciones de prurito como las clínicas significativamente más que el oclacitinib (ambos fármacos administrados a las dosis de etiqueta) después del D14 y del D28, respectivamente, y este efecto persistió hasta el final del estudio (D112) [155]. Debido al régimen de dosificación única diaria, el deterioro que se observa ocasionalmente con el oclacitinib cuando su dosis se reduce a una vez al día (véase la sección 7.4.1) no se observa con la administración de ilunocitinib.

7.4.2.3 | Evidencia de seguridad. Los efectos adversos a corto plazo del ilunocitinib parecen menores [155–157], incluso cuando se administra a 2–3 veces la dosis de etiqueta durante 6 meses [158]. En un estudio de seguridad en el que el ilunocitinib se administró hasta cinco veces la dosis de etiqueta durante 6 meses, los cambios en los hemogramas, los perfiles bioquímicos y los parámetros del análisis de orina fueron de mínimos a ausentes [158]. Se confirmaron resultados similares en los estudios de campo [155–157]. Se recomienda el monitoreo periódico de los hemogramas completos y de los resultados bioquímicos séricos de los perros en tratamiento a largo plazo, aunque no hay consenso sobre la frecuencia.

Lamentablemente, debido a la reciente introducción del ilunocitinib en el mercado, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo (>6 meses).

Al igual que el oclacitinib, el ilunocitinib no está aprobado para su uso en perros de <12 meses de edad ni con una infección grave. Es posible que el tratamiento aumente la susceptibilidad a las infecciones, aunque no se ha asociado específicamente con ninguna infección [155–157]. Los efectos adversos informados con mayor frecuencia incluyen dermatitis (aunque esta puede asociarse a un brote de la afección atópica o alérgica subyacente y no ser un efecto adverso directo del fármaco) y trastornos gastrointestinales. Se informaron trastornos inmunológicos en <1 % de los perros incluidos en los estudios clínicos [155, 156]. Se observaron efectos adversos similares entre el ilunocitinib y el oclacitinib en el ensayo clínico comparativo directo [155].

En los EE. UU., la FDA recomienda suspender el ilunocitinib durante ≥ 28 días (y ≤ 3 meses) antes de la vacunación y durante otros ≤ 28 días después de la vacunación para permitir una respuesta inmunitaria adecuada, sobre la base de un estudio de laboratorio en cachorros no vacunados [159]. Sin embargo, un estudio reciente que administró ilunocitinib, a la dosis de etiqueta y a una dosis tres veces mayor, a Beagles de 10–11 meses de edad ya vacunados no mostró diferencias en los títulos de anticuerpos para las principales vacunas, incluida la antirrábica, 15 y 28 días después de la dosis de refuerzo [160]. La recomendación de suspender el tratamiento en torno a la vacunación no es exigida en la Unión Europea, el Reino Unido ni otros países. Es responsabilidad de los clínicos verificar los requisitos regulatorios en su país de práctica.

7.4.2.4 | Recomendaciones.

- El ilunocitinib muestra una actividad antiprurítica y antiinflamatoria rápida y duradera, y es por lo tanto adecuado para el tratamiento de los brotes agudos y para la terapia proactiva de mantenimiento de la DAC (SOR A).

- La actividad del ilunocitinib es posiblemente más amplia que la de otros inhibidores de JAK/STAT disponibles comercialmente (es decir, oclacitinib y atinvcitinib) y, por lo tanto, puede ser más eficaz en el tratamiento de la DAC (SOR B), potencialmente incluso en perros que no responden a otros inhibidores de JAK (SOR D).
- Se recomienda el monitoreo clínico regular con resultados hematológicos, bioquímicos y de análisis de orina, en particular en presencia de afecciones subyacentes y/o tratamientos concurrentes que hagan a los perros más susceptibles a la inmunosupresión o a otros eventos adversos (SOR D).
- La respuesta al tratamiento en perros con lesiones crónicas (en particular otitis y pododermatitis) debe monitorearse cuidadosamente. Las lesiones que probablemente involucren mediadores no asociados a JAK/STAT pueden necesitar terapias adicionales o alternativas para inducir y mantener la remisión clínica (SOR D).

7.4.3 | Atinvcitinib

7.4.3.1 | Mecanismo de acción. El atinvcitinib (Numelvi; MSD/Merck) es un bloqueador de receptores selectivo de JAK1 de segunda generación que inhibe la actividad de citocinas, como la IL-4, la IL-13 y la IL-31, que utilizan la vía JAK1-STAT y, en consecuencia, trata el prurito asociado a dermatitis alérgica en perros.

7.4.3.2 | Evidencia de eficacia. El atinvcitinib está autorizado para el tratamiento del prurito asociado a dermatitis alérgica y de las manifestaciones clínicas asociadas a la DAC en perros a una dosis de 0,8-1,2 mg/kg una vez al día. Sin embargo, aparte de cuatro resúmenes [161-164], no hay estudios publicados sobre la eficacia clínica del atinvcitinib en el tratamiento de la DAC (Tabla S7). En ambos resúmenes, el atinvcitinib se administró a una dosis de 0,8-1,2 mg/kg una vez al día durante 28 días. En comparación con el placebo, se observó una reducción significativa del prurito en el grupo tratado del D1 al D7 [164]. Tras 28 días de administración, el atinvcitinib mostró una reducción de ≥ 50 % del prurito o de las puntuaciones clínicas en el 87,5 % de los perros cuando se administró a 0,8-1,2 mg/kg una vez al día, y en el 73,3 % de los perros que recibieron 0,4-0,6 mg/kg dos veces al día durante 14 días y luego cada 24 h durante otros 14 días, en comparación con el 23,1 % de los perros del grupo placebo [164]. En un resumen más reciente, el atinvcitinib redujo significativamente el prurito inducido por IL-31 2-4 h después de la dosificación y fue al menos tan eficaz como el oclacitinib y el ilunocitinib [161]. En otro resumen, se trataron 302 perros alérgicos con atinvcitinib durante 30 días y se informó la resolución de los signos clínicos en el 78 % de los 214 perros reevaluados después de 30 días [162].

7.4.3.3 | Evidencia de seguridad. Los efectos adversos a corto plazo (28 días) del atinvcitinib parecieron menores en dos ensayos clínicos controlados con placebo, publicados únicamente en forma de resumen [163, 164]. Los efectos adversos más informados incluyeron anomalías gastrointestinales y letargo. No hay restricciones en torno a la vacunación ni una recomendación de análisis de sangre periódicos. En un resumen de estudio, se administró a 40 Beagles de 6 meses de edad atinvcitinib a una, tres y cinco veces la dosis registrada, o placebo, diariamente durante 6 meses [165]. No se observaron efectos del tratamiento sobre el consumo de alimentos, el peso corporal, los resultados hematológicos, de química clínica ni de análisis de orina, las evaluaciones fecales, los frotis de médula ósea ni los exámenes físicos, excepto en un perro al que se administró 6,0 mg/kg (cinco veces la dosis normal) una vez al día, con signos clínicos que comenzaron después de 18 semanas.

Sin embargo, no está autorizado para su uso en perros de <6 meses de edad y se recomienda precaución en perros en tratamiento con otros agentes potencialmente inmunosupresores (incluidos los glucocorticoides y la ciclosporina) o con afecciones inmunosupresoras.

Al igual que con el ilunocitinib, lamentablemente, debido a la reciente introducción del atinvcitinib en el mercado, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo (>6 meses). Además, en este momento, hasta donde alcanza el conocimiento de los autores, no hay datos publicados con revisión por pares sobre el atinvcitinib.

7.4.3.4 | Recomendaciones.

- El atinvcitinib parece tener una actividad antiprurítica rápida y duradera y parece adecuado para el tratamiento de los brotes agudos y para la terapia proactiva de mantenimiento de la DAC (SOR C).
- Los perros con lesiones crónicas (en particular otitis y pododermatitis) que probablemente involucren mediadores no asociados a JAK/STAT pueden beneficiarse de terapias adicionales o alternativas para inducir y mantener la remisión clínica (SOR D).
- Se recomienda el monitoreo clínico regular con hallazgos hematológicos, bioquímicos y de análisis de orina en perros con afecciones subyacentes y/o tratamientos concurrentes que los hagan más susceptibles a la inmunosupresión o a otros eventos adversos (SOR D).
- Debido a la falta de datos publicados, no es posible formular más recomendaciones.

7.5 | Lokivetmab

7.5.1 | Mecanismo de acción

El lokivetmab (Cytopoint; Zoetis) es un anticuerpo monoclonal anti-IL-31 canina caninizado que se usa a 1 mg/kg por vía subcutánea cada 4 semanas (Europa) o 2 mg/kg s.c. cada 4-8 semanas (EE. UU.) [166]. Se une específicamente a la IL-31 canina y bloquea su señalización celular. Dado que la IL-31 es una citocina que desempeña un papel importante en la patogenia de la DAC, el lokivetmab fue la primera terapia biológica aprobada en medicina veterinaria para el tratamiento de la DAC.

7.5.2 | Evidencia de eficacia

Diversos estudios han mostrado que el lokivetmab reduce rápidamente el prurito y, en menor medida, las lesiones cutáneas en la DAC (Tabla S8) [167-175]. El lokivetmab también mejora la CdV de los propietarios de mascotas [173]. Puede administrarse de forma regular a las dosis anteriores hasta obtener la remisión completa de los signos.

El lokivetmab redujo el prurito y los signos clínicos significativamente mejor que el placebo en la dermatitis alérgica *sensu lato* [176, 177], en la DAC *sensu stricto* [174, 178] y en un modelo canino de prurito inducido por IL-31 [168]. Parece tener un efecto más antipruriginoso que antiinflamatorio al disminuir las concentraciones séricas de IL-31 [167]. La actividad antipruriginosa comienza a las pocas horas del tratamiento y dura hasta ≤ 56 días [166, 178], y en un estudio fue más rápidamente eficaz para disminuir el prurito (no las lesiones cutáneas) que la ciclosporina [178]. El grado y la duración de la respuesta aumentan con la dosis [166, 168], aunque en un estudio reciente, incluso con la dosis más alta de 2 mg/kg, la duración de la actividad fue de solo 42 días [168]. El efecto máximo parece obtenerse después de la segunda inyección [175]. En un estudio de 9 meses, el prurito disminuyó aún más con inyecciones regulares y alcanzó una meseta después de cuatro inyecciones mensuales consecutivas [178]. En otro estudio de 12 meses, se observó que los perros con prurito grave/muy grave antes del inicio de la terapia y los perros de tamaño grande/gigante tuvieron mayores probabilidades de éxito del tratamiento [176]. Además, los perros que previamente no respondieron al oclacitinib tuvieron menos probabilidades de responder a las inyecciones de lokivetmab [176]. Un estudio mostró que la probabilidad de fracaso del tratamiento disminuyó con el aumento de la duración del tratamiento. En el mismo estudio, el resultado del tratamiento no se vio influido por la edad, la cronicidad de la enfermedad, la dosis ni la infección secundaria [171].

La coadministración de tratamientos tópicos diseñados para restaurar la barrera cutánea defectuosa puede ayudar a mejorar los efectos antipruriginosos y antiinflamatorios del lokivetmab y extender el tiempo hasta el brote [28]. Además, las inyecciones regulares de lokivetmab pueden reducir el uso de otros productos para tratar a los perros atópicos en ≤ 80 % de los casos y facilitar el cuidado por parte de los propietarios [170].

En un modelo de DA, una sola inyección de lokivetmab previno las manifestaciones pruriginosas, aunque curiosamente no las lesiones clínicas, de perros sensibilizados experimentalmente a los ADP [179]. En el mismo estudio, el tiempo hasta el brote se retrasó 63 días y una cuarta parte de los perros tratados no presentó un brote durante ≥ 1 año [179]. El lokivetmab también se ha evaluado como terapia proactiva alternativa para mantener la remisión clínica. Los brotes clínicos se previnieron en gran medida cuando el lokivetmab se administró 1 h antes de la provocación

alergénica en una colonia de perros Beagle atópicos [172].

7.5.3 | Evidencia de seguridad

Los efectos adversos tanto a corto como a largo plazo del lokivetmab parecen menores en perros sanos [180] y en perros atópicos o alérgicos [166, 176-178]. Los efectos adversos informados incluyen vómitos, diarrea, reacciones alérgicas y convulsiones. Debido a su MdA único, el lokivetmab puede usarse teóricamente de forma segura en perros tratados con una amplia variedad de otros medicamentos y vacunas [176-178]. La inmunogenicidad inducida por el tratamiento (aumento de los títulos de anticuerpos anti-lokivetmab >10 veces en comparación con los títulos previos a la dosis) ocurre en el 2 %-2,5 % de los casos [166, 178]. Esto puede explicar por qué ciertos perros dejan de responder al lokivetmab después de su segunda dosis o de las posteriores [176], aunque no se han informado reacciones anafilácticas ni asociadas a inmunocomplejos. Los efectos adversos se observan en <10 % de los perros; el principal efecto adverso es el letargo [171, 176].

7.5.4 | Recomendaciones

- El lokivetmab muestra una actividad antipruriginosa rápida y duradera y, en un grado más variable, antiinflamatoria, y es por lo tanto adecuado para el tratamiento de los brotes agudos y para la terapia proactiva de mantenimiento, especialmente en perros en los que el prurito es el principal problema clínico (SOR A).
- Es probable que la actividad del lokivetmab sea de espectro estrecho y, por lo tanto, los perros con lesiones crónicas, otitis y/o pododermatitis se beneficiarán de una terapia adicional para inducir la remisión clínica (SOR D).
- La seguridad a corto y a largo plazo es buena [171, 176]; por lo tanto, el lokivetmab es adecuado para la terapia combinada con otros agentes antiinflamatorios y/o cuando afecciones y tratamientos concurrentes impiden el uso de otros agentes antiinflamatorios (SOR C).

7.6 | Ciclosporina

7.6.1 | Mecanismo de acción

La ciclosporina es un inhibidor oral de la calcineurina que forma un complejo con la ciclofilina para bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, lo que a su vez disminuye la producción de citocinas inflamatorias por los linfocitos T.

7.6.2 | Evidencia de eficacia

La ciclosporina se ha utilizado durante más de cuatro décadas en el tratamiento de enfermedades alérgicas en perros y gatos, con un éxito significativo en la mejoría de los signos clínicos y de la CdV de las mascotas y de sus propietarios (Tabla S9). En medicina veterinaria, la primera formulación de microemulsión de ciclosporina (modificada) aprobada (Atopica; Elanco Animal Health) tiene una dosis inicial indicada en la etiqueta de 5 mg/kg una vez al día, y se continúa con esta dosis hasta lograr una reducción a la mitad o una disminución satisfactoria de la gravedad de los signos. El inicio del beneficio clínico requiere normalmente de 2–4 semanas de tratamiento (y hasta 6 semanas en algunos casos) [178, 181]. Una vez alcanzada esta mejoría, la dosis debe disminuirse, ya sea aumentando los intervalos de dosificación (p. ej., pasando de cada día a días alternos) o reduciendo la dosis diaria a la mitad. Tras una nueva reducción de los signos de aproximadamente el 75 %, la administración podría reducirse aún más a dos veces por semana o a una reducción del 75 % de la dosis diaria original. La titulación posterior de la dosis puede continuar hasta la dosis y/o frecuencia eficaz mínima, aunque esto rara vez se logra en la práctica. Las formulaciones veterinarias genéricas de ciclosporina modificada, que han demostrado ser bioequivalentes a Atopica (Elanco Animal Health), son sustitutos aceptables y están actualmente disponibles tanto en Europa como en América del Norte (Cyclavance [Virbac]; Modulis (Ceva); Sporimune [Dechra]). Debido al lento inicio de la eficacia clínica, los ajustes de dosis o de frecuencia no deben hacerse durante 1 mes después de iniciar el protocolo de tratamiento. Para aliviar los signos clínicos de la DAC durante la fase de latencia de la ciclosporina, puede ser beneficioso el uso concurrente de glucocorticoides (prednisolona a 1 mg/kg una vez al día durante 7 días, seguida de dosificación en días alternos durante 14 días) [143] o de oclacitinib (0,4–0,6 mg/kg dos veces al día durante 14 días y luego una vez al día durante 7 días) [182] durante las primeras 2–3 semanas de administración de la ciclosporina. La combinación con prednisolona produjo una mejoría más rápida de los signos clínicos que cuando la ciclosporina se administró sola. No se informaron efectos adversos adicionales a los esperados para la prednisolona, el oclacitinib y la ciclosporina. Se demostró que una formulación genérica humana de ciclosporina (Equoral; Teva), administrada a 5 mg/kg una vez al día durante 42 días, fue tan eficaz como la prednisolona (1 mg/kg una vez al día durante 7 días seguida de dosificación en días alternos durante 35 días) para reducir los signos clínicos de DAC en perros [183]. Recientemente se demostró que la misma formulación genérica humana tiene una bioequivalencia similar (medida como concentraciones de ciclosporina en sangre entera) a Atopica tras una única administración oral, en un estudio aleatorizado, ciego y cruzado, tras una única administración en ocho perros Beagle de investigación sanos [184]. Cabe señalar que es responsabilidad de los clínicos verificar los requisitos regulatorios que rigen el uso de formulaciones genéricas humanas cuando existen formulaciones veterinarias autorizadas en su país de práctica.

7.6.3 | Evidencia de seguridad

Los eventos adversos menores (p. ej., vómitos y diarrea) son comunes tras iniciar la terapia con ciclosporina; la mayoría mejora espontáneamente con la administración posterior de este fármaco [181, 185]. Dichos eventos adversos pueden revertirse con facilidad y/o mejorarse congelando la formulación en cápsulas (para los vómitos) [185, 186], administrando el fármaco con alimento (vómitos y diarrea) [187] o aumentando el contenido de fibra de la dieta (diarrea). No se informaron efectos adversos adicionales a los esperados para la prednisolona, el oclacitinib y la ciclosporina en estudios de administración concomitante durante ≤ 3 semanas (véase más arriba). Sin embargo, la administración concurrente a largo plazo de ciclosporina oral, glucocorticoides y/o inhibidores de JAK (especialmente en dosis más altas de uno o ambos fármacos) debe monitorearse cuidadosamente, ya que es probable que la inmunosupresión combinada resulte en un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas potencialmente graves de la piel u otros órganos. La ciclosporina no se recomienda en perros con antecedentes de tumores malignos.

La ciclosporina se metaboliza en el hígado por las enzimas del citocromo P-450 3A hepático, y se han informado interacciones con fármacos que se metabolizan de la misma manera. Algunos ejemplos son la doxiciclina, la eritromicina, el fluconazol, la ivermectina, el ketoconazol, el fenobarbital, la rifampicina y la terbinafina [188].

No hay consenso sobre la necesidad de monitoreo de laboratorio (p. ej., resultados hematológicos, bioquímicos séricos y de análisis de orina) ni de monitoreo de las concentraciones del fármaco durante la administración prolongada de ciclosporina. Sin embargo, tales pruebas deben realizarse si aparecen signos de enfermedad sistémica o en perros con mayor riesgo de efectos adversos o de infecciones, o cuando se sospecha un problema de absorción debido a la falta de respuesta clínica.

7.6.4 | Recomendaciones

- La ciclosporina muestra una actividad antiinflamatoria y antipruriginosa tardía aunque de larga duración; por lo tanto, es más adecuada para la terapia proactiva de mantenimiento de la DAC y no se recomienda para la terapia reactiva (SOR A).
- Muestra una actividad antiinflamatoria de amplio espectro y, por lo tanto, debería ser eficaz para las lesiones cutáneas agudas y crónicas y para la pododermatitis, aunque la eficacia en la otitis es menos clara (SOR D).
- Las formulaciones genéricas específicas para caninos y una formulación genérica humana específica han mostrado bioequivalencia con la ciclosporina de marca (SOR B). Por esta razón, se esperan resultados clínicos similares (SOR D).
- El monitoreo regular con hallazgos hematológicos, bioquímicos y de análisis de orina es controvertido y potencialmente innecesario en ausencia de signos clínicos sistémicos o de factores de riesgo asociados al paciente (SOR D).
- Aunque se recomienda la administración concomitante de otros tratamientos inmunomoduladores a corto plazo (SOR B), la necesidad de una terapia combinada a largo plazo debe sopesarse frente al riesgo de efectos adversos, especialmente la inmunosupresión (SOR D).

7.7 | Tacrolimus

7.7.1 | Mecanismo de acción

El tacrolimus es un inhibidor tóxico de la calcineurina, antiinflamatorio de amplio espectro, con propiedades similares a las de la ciclosporina.

7.7.2 | Evidencia de eficacia

En perros atópicos, se ha demostrado que la pomada de tacrolimus al 0,1 % es eficaz, especialmente en perros con enfermedad localizada [189, 190]. La eficacia parece ser mayor cuando se usa dos veces al día durante 1 semana (o hasta la remisión) y luego se reduce a la frecuencia necesaria para controlar los signos clínicos. Sin embargo, al igual que con la ciclosporina, la mejoría relativamente lenta observada con el tacrolimus sugiere que no es adecuado para tratar los brotes agudos de la DAC.

7.7.3 | Evidencia de seguridad

Como en los humanos con DA, la aplicación de tacrolimus puede asociarse con signos sugestivos de irritación leve [189]. Sin embargo, no se han informado otros efectos adversos.

7.7.4 | Recomendaciones

- El tacrolimus tóxico al 0,1 % muestra una actividad antiinflamatoria y antipruriginosa duradera y de amplio espectro, aunque el inicio de su eficacia es lento. Por lo tanto, es adecuado para la terapia proactiva de mantenimiento y no para el tratamiento reactivo de los brotes (SOR B).
- Muestra una actividad antiinflamatoria de amplio espectro y, por lo tanto, debería ser eficaz para las lesiones agudas y crónicas (SOR D).
- Es ideal para las lesiones cutáneas localizadas y/o la inflamación en sitios específicos, como la piel interdigital y la conjuntiva (SOR D).
- La seguridad a corto y a largo plazo es buena; por lo tanto, el tacrolimus al 0,1 % es adecuado para la terapia combinada con otros agentes antiinflamatorios y/o cuando afecciones y tratamientos concurrentes impiden el uso de otros agentes antiinflamatorios (SOR D).
- La duración del tratamiento y la frecuencia de uso deben adaptarse a cada paciente; las aplicaciones deben continuar normalmente dos veces al día hasta que haya una remisión

completa y estable de los signos antes de cambiar a la terapia de mantenimiento (SOR D).

7.8 | Otros inmunomoduladores

Dos ECA aportan evidencia de la eficacia del interferón gamma canino recombinante para tratar perros con DAC en Japón [191, 192]. Las dosis eficaces sugeridas son de 5000 a 10 000 unidades por vía subcutánea tres veces por semana durante 4 semanas y luego una vez por semana. Los efectos adversos parecen ser mínimos [191, 192]. Dos pequeños estudios no controlados sugieren que las inyecciones subcutáneas de interferón omega felino recombinante (Virbagen Omega; Virbac) podrían tener eficacia clínica para tratar perros con DAC [193, 194]. Las dosis sugeridas de 1-5 millones de unidades tres veces por semana durante 4 semanas y luego una vez al mes parecen ser bien toleradas. Otro ECA mostró una mejoría leve e inconsistente de las lesiones cutáneas y del prurito tras la administración subcutánea u oral de interferón omega felino [195]. Se desconoce si las inyecciones repetidas de interferón omega felino recombinante en perros conducen a una respuesta inmunitaria del hospedador contra esta proteína heteróloga, seguida de una reducción progresiva de la eficacia de este fármaco biológico. Un pequeño estudio no controlado demostró un beneficio clínico del uso oral de 30 mg/kg una vez al día de una formulación de liberación modificada de micofenolato en perros atópicos durante un ensayo de 84 días. En ese estudio, se administró concomitantemente una dosis decreciente de prednisolona durante los primeros 28 días [196]. Las recomendaciones adicionales sobre estas intervenciones deben esperar a la publicación de ensayos clínicos más grandes y más prolongados.

7.9 | Ácidos grasos esenciales y otros suplementos nutricionales

Los suplementos de AGE, las dietas enriquecidas con AGE y otros suplementos nutricionales se consideran en la sección 4.3, dentro de Cuidado de la barrera cutánea.

7.10 | Otras intervenciones

Un gran ECA confirmó que la masitinib (Masivet/Kinavet; AB Science) a 12,5 mg/kg una vez al día fue moderadamente eficaz para reducir los signos clínicos en perros atópicos. El desarrollo de una nefropatía con pérdida de proteínas en algunos perros —que, de no ser reconocida, podría ser potencialmente mortal— es una limitación del tratamiento con masitinib [197]. La masitinib podría ser una alternativa para perros atópicos con signos que no responden a otros fármacos aprobados (SOR C).

Un ECA abierto que evaluó la pentoxifilina a la dosis de 20 mg/kg cada 8 h, ya sea sola o en combinación con suplementación oral de AGE, informó una mejoría significativamente mayor de las lesiones cutáneas y del prurito con estas intervenciones frente al placebo; el efecto pareció ser mayor en los perros tratados con la combinación de pentoxifilina y AGE (SOR C) [198].

Un pequeño ensayo de prueba de concepto informó el beneficio clínico y la seguridad relativa del metotrexato oral en dosis bajas una vez por semana para el tratamiento de la DAC [199].

El tratamiento de la pododermatitis alérgica en perros con un nuevo antagonista del canal del receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1) mejoró los signos clínicos y la CdV, aunque el estudio no tuvo un grupo control [200].

Un ECA no mostró beneficio de la terapia con láser de bajo nivel en perros con DA pedal localizada (SOR B) [201]. Asimismo, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) fluoxetina, administrado a 1 mg/kg v.o. una vez al día, no mostró eficacia clínica en un pequeño ECA de perros con DAC (SOR B) [202]. Otros fármacos parecen aportar poco beneficio (misoprostol, tepoxalina) o ninguno (p. ej., inhibidores de leucotrienos, capsaicina, dextrometorfano) [4].

8 | Resumen

Desde las guías originales del ICADA para el tratamiento de la DAC de 2010 y la revisión menor de 2015, nuestra comprensión de la enfermedad y de su tratamiento ha experimentado un cambio profundo. Fundamental para ello ha sido el paso de considerar la DA como una entidad patológica única con etiología alérgica a una visión que refleja la complejidad genética, etiológica, inmunológica y clínica de la afección. Ahora reconocemos que los perros afectados se beneficiarán de un enfoque integrado a más largo plazo que incluya un tratamiento inicial de Fase 1 de la inflamación y el prurito existentes, seguido de una terapia proactiva regular y a largo plazo de Fase 2 para mantener la remisión clínica y prevenir los brotes. En humanos con DA, existe evidencia de alto beneficio, costo-efectividad y bajo riesgo de las aplicaciones intermitentes proactivas de glucocorticoides tópicos y tacrolimus en las áreas de la piel afectadas repetidamente durante los brotes de DA [203-206]. Tales aplicaciones intermitentes de fármacos antiinflamatorios potentes sobre la piel curada parecen retrasar o prevenir los brotes de lesiones cutáneas de DA. Un pequeño ECA evaluó la eficacia de un spray de aceponato de hidrocortisona aplicado en áreas previamente afectadas durante dos días consecutivos tras haber controlado las lesiones con el mismo spray. El tiempo hasta la recurrencia de los brotes en estos sitios fue casi cuatro veces mayor (mediana de 115 días) en los perros tratados intermitentemente con el glucocorticoide tópico en comparación con aquellos a los que se aplicó placebo en spray (SOR B) [127]. En un estudio similar, se utilizó el lokivetmab como monoterapia a largo plazo en perros con DAC espontánea previamente controlada con otros medicamentos. El tiempo medio hasta un brote fue de 63 días y una cuarta parte de los perros no presentó ningún brote durante el seguimiento de 1 año [179]. Por lo tanto, es probable que la terapia proactiva beneficie a los perros atópicos. En particular, es probable que prevenir los brotes de prurito e inflamación impida el desarrollo de cambios crónicos que son más difíciles de manejar y/o que pueden requerir intervención quirúrgica (SOR D).

El tratamiento reactivo de Fase 1 generalmente requiere fármacos de acción rápida y amplio espectro, como los glucocorticoides, aunque podrían utilizarse fármacos de acción rápida y espectro semiamplio (p. ej., inhibidores de JAK) o de espectro estrecho (p. ej., lokivetmab) en perros pruriginosos con lesiones cutáneas solo agudas o de leves a inexistentes. Es importante que la terapia se continúe a una dosis eficaz hasta que las lesiones cutáneas y el prurito se hayan resuelto por completo antes de ajustar el tratamiento, incluso a costa de algunos efectos adversos a corto plazo. Esto reduce el riesgo de un rápido brote de rebote una vez que se reduce gradualmente el tratamiento.

El tratamiento proactivo de Fase 2 puede considerarse una vez que los signos clínicos estén totalmente en remisión. No se requiere un inicio de acción rápido, lo que permite considerar una mayor gama de opciones de tratamiento. Estas deben dirigirse a los desencadenantes sospechados en cada perro. Las opciones incluyen el cuidado de la barrera cutánea, la modulación del microbioma, la evitación de alérgenos dietéticos o ambientales, la ITA, la ciclosporina y el tacrolimus, aunque puede requerirse terapia antiinflamatoria y antipruriginosa adicional. La terapia proactiva con glucocorticoides tópicos puede utilizarse para manejar la inflamación subclínica persistente en la piel, las patas (para la forunculosis interdigital crónica) y el oído (para la OE) o los ojos (para la conjuntivitis). Los fármacos de espectro estrecho o de blanco único (p. ej., lokivetmab) pueden ser más eficaces en esta fase en ausencia de redes de inflamación más complejas. El tratamiento regular puede bloquear las vías clave del prurito y de la inflamación, previniendo así los brotes. Cuando esto es insuficiente, puede considerarse el tratamiento a largo plazo con agentes de espectro más amplio, como los inhibidores de JAK o la ciclosporina.

Se espera que estas guías brinden a los veterinarios la información que necesitan para seleccionar el o los tratamientos más apropiados para sus pacientes, teniendo en cuenta el estadio de su enfermedad, su gravedad y la distribución de sus lesiones. Los veterinarios deben recordar discutir el probable beneficio, los posibles efectos adversos, la facilidad de administración y los costos de cada intervención recomendada, sola o en combinación. En última instancia, debe considerarse la calidad de vida tanto de los perros como de sus propietarios (incluidas sus preferencias e inquietudes) antes de diseñar e implementar un plan de tratamiento.

Contribuciones de los autores

Ralf S. Mueller: conceptualización, investigación, redacción - borrador original, validación, redacción - revisión y edición, administración del proyecto, metodología. **Frane Banovic:** conceptualización, investigación, redacción - borrador original, metodología, validación, redacción - revisión y edición. **Emmanuel Bensignor:** conceptualización, investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición, validación, metodología. **Domenico Santoro:** conceptualización, investigación, redacción - borrador original, metodología, validación, redacción - revisión y edición. **Tim Nuttall:** conceptualización, investigación, redacción - borrador original, metodología, validación, redacción - revisión y edición, administración del proyecto.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los miembros del ICADA Dras. Svetlina Aleksandrova, Melissa Eisenschenk, Nina Fischer, Patrick Hensel, Ina Herrmann y Chie Tamamoto-Mochizuki por sus aportes. Este trabajo fue autofinanciado; las reuniones anuales del ICADA cuentan con el apoyo de la Asociación Mundial de Dermatología Veterinaria (World Association for Veterinary Dermatology). El financiamiento de acceso abierto fue habilitado y organizado por Projekt DEAL.

Financiamiento

Este trabajo fue autofinanciado; las reuniones anuales del ICADA cuentan con el apoyo de la Asociación Mundial de Dermatología Veterinaria.

Conflictos de interés

R.M. actuó como consultor o recibió apoyo para estudios o conferencias de Artuvet, Boehringer Ingelheim Animal Health, Ceva Animal Health, Elanco, Greer Laboratories, Heska Laboratories, Hill's, Royal Canin, MSD Animal Health, Nextmune, Synlab, Virbac Animal Health y Zoetis. F.B. ha sido investigador, consultor y/o conferencista para Boehringer Ingelheim Animal Health, Ceva, Dechra, Virbac y Zoetis. E.B. actuó como consultor o recibió apoyo para estudios o conferencias de Boehringer Ingelheim, Elanco, MSD Animal Health, Nextmune, Vetoquinol y Virbac. T.N. recibió honorarios de consultoría y de conferencias, financiamiento para investigación y/u otro apoyo de Aesculight, Ceva Animal Health, Elanco, Krka Animal Health, Merck, Virbac Animal Health y Zoetis. D.S. ha sido investigador, consultor, conferencista y/o miembro de comités asesores de Boehringer Ingelheim Animal Health, Ceva Animal Health, Dechra, Ecuphar, Elanco, ElleVet, Hill's, Nextmune, Purina y Virbac.

Declaración de disponibilidad de datos

No corresponde compartir datos en este artículo, ya que no se generaron ni analizaron conjuntos de datos durante el presente estudio.

Referencias

1. T. Olivry, D. J. DeBoer, C. Favrot, et al., "Treatment of Canine Atopic Dermatitis: 2010 Clinical Practice Guidelines From the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 21 (2010): 233-248.
2. T. Olivry, D. J. DeBoer, C. Favrot, et al., "Treatment of Canine Atopic Dermatitis: 2015 Updated Guidelines From the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)," *BMC Veterinary Research* 11 (2015): 210.
3. T. Olivry and P. Bizikova, "A Systematic Review of Randomized Controlled Trials for Prevention or Treatment of Atopic Dermatitis in Dogs: 2008-2 011 Update," *Veterinary Dermatology* 24 (2013): 97-117. e25-6.
4. T. Olivry, A. P. Foster, R. S. Mueller, N. A. McEwan, C. Chesney, and H. C. Williams, "Interventions for Atopic Dermatitis in Dogs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials," *Veterinary Dermatology* 21 (2010): 4-22.
5. T. Olivry, R. S. Mueller, and International Task Force on Canine Atopic Dermatitis, "Evidence-Based Veterinary Dermatology: A Systematic Review of the Pharmacotherapy of Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 14 (2003): 121-146.
6. M. H. Ebell, J. Siwek, B. D. Weiss, et al., "Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature," *Journal of the American Board of Family Practice* 17 (2004): 59-67.

7. T. Olivry and F. Banovic, "Treatment of Canine Atopic Dermatitis: Time to Revise Our Strategy?," *Veterinary Dermatology* 30 (2019): 87-90.
8. P. Bizikova, C. M. Pucheu-Haston, M. N. Eisenschenk, R. Marsella, T. Nuttall, and D. Santoro, "Review: Role of Genetics and the Environment in the Pathogenesis of Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 95-e26.
9. C. M. Pucheu-Haston, P. Bizikova, M. N. Eisenschenk, D. Santoro, T. Nuttall, and R. Marsella, "Review: The Role of Antibodies, Autoantigens and Food Allergens in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 115-e30.
10. C. M. Pucheu-Haston, P. Bizikova, R. Marsella, D. Santoro, T. Nuttall, and M. N. Eisenschenk, "Review: Lymphocytes, Cytokines, Chemokines and the T-Helper 1-T-Helper 2 Balance in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 124-e32.
11. D. Santoro, R. Marsella, C. M. Pucheu-Haston, M. N. Eisenschenk, T. Nuttall, and P. Bizikova, "Review: Pathogenesis of Canine Atopic Dermatitis: Skin Barrier and Host-Micro-Organism Interaction," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 84-e25.
12. D. Santoro, M. Saridomichelakis, M. Eisenschenk, et al., "Update on the Skin Barrier, Cutaneous Microbiome and Host Defence Peptides in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 5-14. required, which allows a greater range of treatment options to be considered. These should be aimed at the suspected triggers in each dog. Options include skin barrier care, microbiome modulation, dietary or environmental allergen avoidance, AIT, ciclosporin and tacrolimus, although additional anti-inflammatory and antipruritic therapy may be required. Proactive therapy with topical glucocorticoids can be used to manage ongoing subclinical inflammation in the skin, paws (for chronic interdigital furunculosis) and ear (for OE) or eyes (for conjunctivitis). Narrow-or single-target drugs (e.g., lokivetmab) may be most effective in this phase in the absence of more complex networks of inflammation. Regular treatment may block key itch and inflammation pathways thereby preventing flares. Where this is insufficient, long-term treatment with broader-spectrum agents such as JAK-inhibitors or ciclosporin can be considered.
13. P. Hensel, M. Saridomichelakis, M. Eisenschenk, et al., "Update on the Role of Genetic Factors, Environmental Factors and Allergens in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 15-24.
14. C. Tamamoto-Mochizuki, D. Santoro, M. N. Saridomichelakis, et al., "Update on the Role of Cytokines and Chemokines in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 25-39.
15. S. Wilhelm, M. Kovalik, and C. Favrot, "Breed-Associated Phenotypes in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 22 (2011): 143-149.
16. M. C. Eisenschenk, P. Hensel, M. N. Saridomichelakis, C. Tamamoto-Mochizuki, C. M. Pucheu-Haston, and D. Santoro, "Introduction to the ICADA 2023 Canine Atopic Dermatitis Pathogenesis Review Articles and Updated Definition," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 3-4.
17. M. Suzuki, Y. Ohno, and A. Kihara, "Whole Picture of Human Stratum Corneum Ceramides, Including the Chain-Length Diversity of Long-Chain Bases," *Journal of Lipid Research* 63 (2022): 100235.
18. R. S. Mueller, "Topical Therapy," in *Small Animal Clinical Pharmacology*, ed. J. Maddison, D. Church, and S. Page (WB Saunders, 2001), 535-545.
19. J. Schilling and R. S. Mueller, "Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate an Antipruritic Shampoo for Dogs With Allergic Pruritus," *Veterinary Record* 171 (2012): 97.
20. A. Loflath, A. von Voigts-Rhetz, K. Jaeger, M. Schmid, H. Kuechenhoff, and R. S. Mueller, "The Efficacy of a Commercial Shampoo and Whirlpooling in the Treatment of Canine Pruritus—A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study," *Veterinary Dermatology* 18 (2007): 427-431.
21. P. Bourdeau, V. Bruet, and C. Gremillet, "Evaluation of Phytosphingosine-Containing Shampoo and Microemulsion Spray in the Clinical Control of Allergic Dermatoses in Dogs: Preliminary Results of a Multicentre Study. Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum 2007, Kauai, USA," *Veterinary Dermatology* 18 (2007): 177-178.
22. E. Bensignor, D. Pin, and P. Bourdeau, "A Multicentric Randomised Controlled Single-Blinded Study to Evaluate the Value of a New Protocol With a Shampoo and a Foam to Treat Canine Allergic Dermatitis" [in French], *Pratique Médicale & Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 48 (2013): 49-55.
23. N. Savelli, A. Cozar, M. Abdesselam, et al., "Effect of a Standardised Ophytrium-Containing Shampoo and a Leave-On Mousse Protocol on Dogs With Irritated and Pruritic Skin," *Journal of Small Animal Practice* 66 (2025): 646-653.
24. E. J. Bensignor and L. J. Fabriès, "Use of Antipruritic and Rehydrating Foams on Localized Lesions of Atopic Dermatitis in Dogs: A Small-Scale Pilot and Comparative Double-Blinded Study," *Veterinary Dermatology* 29 (2018): 446-e150.
25. S. Tretter and R. S. Mueller, "The Influence of Topical Unsaturated Fatty Acids and Essential Oils on Normal and Atopic Dogs," *Journal of the American Animal Hospital Association* 47 (2011): 236-240.
26. M. Blaskovic, W. Rosenkrantz, A. Neuber, C. Sauter-Louis, and R. S. Mueller, "The Effect of a Spot-On Formulation Containing Polyunsaturated Fatty Acids and Essential Oils on Dogs With Atopic Dermatitis," *Veterinary Journal* 199 (2014): 39-43.
27. S. Hobi, C. Klinger, J. Classen, and R. S. Mueller, "The Effects of a Topical Lipid Complex Therapy on Dogs With Atopic Dermatitis: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study," *Veterinary Dermatology* 28 (2017): 369-e84.
28. E. Bensignor and E. Videmont, "Weekly Topical Therapy Based on Plant Extracts Combined With Lokivetmab in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 33 (2022): 68-e22.
29. T. T. Taketa, W. S. Rosenkrantz, C. E. Griffin, and W. A. Bidot, "In Vitro Efficacy of a Topical Antimicrobial Mousse and Shampoo at Proximal and Distal Hair Locations Against *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi*," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 156-165.
30. M. E. Stehle, M. Hanczaruk, S. C. Schwarz, T. W. Göbel, and R. S. Mueller, "Effects of Polyunsaturated Fatty Acids on Isolated Canine Peripheral Blood Mononuclear Cells and Cytokine Expression (IL-4, IFN-Gamma, TGF-Beta) in Healthy and Atopic Dogs," *Veterinary Dermatology* 21 (2010): 112-117.
31. K. van Amersfort, A. van der Lee, and E. Hagen-Plantinga, "Evidence-Base for the Beneficial Effect of Nutraceuticals in Canine Dermatological Immune-Mediated Inflammatory Diseases—A Literature Review," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 266-283.

32. B. K. Sævik, K. Bergvall, B. R. Holm, et al., "A Randomized, Controlled Study to Evaluate the Steroid Sparing Effect of Essential Fatty Acid Supplementation in the Treatment of Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 15 (2004): 137-145.
33. M. R. Muller, M. Linek, C. Lowenstein, et al., "Evaluation of Cyclosporine-Sparing Effects of Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Journal* 210 (2016): 77-81.
34. L. Schafer and N. Thom, "A Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Effect of Orally Administered Polyunsaturated Fatty Acids on the Oclacitinib Dose for Atopic Dogs," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 408-417.
35. R. S. Mueller, K. V. Fieseler, M. J. Fettman, et al., "Effect of Omega-3 Fatty Acids on Canine Atopic Dermatitis," *Journal of Small Animal Practice* 45 (2004): 293-297.
36. K. Campbell, A. Mardini, C. A. Reme, et al., "Efficacy of an Essential Fatty Acid Supplement to Reduce Clinical Signs of Atopic Dermatitis in Dogs and to Change Serum Fatty Acid Levels: A Double-Blinded Placebo-Controlled Cross-Over Study. 20th Congress of the ESVD and ECVD 2005, Chaldiki, Greece," *Veterinary Dermatology* 16 (2005): 356.
37. E. Bensignor, D. M. Morgan, and T. Nuttall, "Efficacy of an Essential Fatty Acid-Enriched Diet in Managing Canine Atopic Dermatitis: A Randomized, Single-Blinded, Cross-Over Study," *Veterinary Dermatology* 19 (2008): 156-162.
38. T. Boehm, C. J. Klinger, L. Udraitė-Vovk, C. Navarro, and R. S. Mueller, "Clinical Effects of 2 Commercially Available Diets on Canine Atopic Dermatitis," *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere Heimtiere* 49 (2021): 256-261.
39. A. Watson, A. Rostaher, N. M. Fischer, and C. Favrot, "A Novel Therapeutic Diet Can Significantly Reduce the Medication Score and Pruritus of Dogs With Atopic Dermatitis During a Nine-Month Controlled Study," *Veterinary Dermatology* 33 (2022): 55-e18.
40. C. Noli, M. F. Della Valle, A. Miolo, C. Medori, C. Schievano, and Skinalia Clinical Research Group, "Efficacy of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide in Canine Atopic Dermatitis: An Open-Label Multi-Centre Study," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 432-440, e101.
41. P. Hensel, D. Santoro, C. Favrot, P. Hill, and C. Griffin, "Canine Atopic Dermatitis: Detailed Guidelines for Diagnosis and Allergen Identification," *BMC Veterinary Research* 11 (2015): 196.
42. D. O. Morris, N. B. Olivier, and E. J. Rosser, "Type-1 Hypersensitivity Reactions to *Malassezia pachydermatis* Extracts in Atopic Dogs," *American Journal of Veterinary Research* 59 (1998): 836-841.
43. A. Loeffler, C. L. Cain, L. Ferrer, et al., "Antimicrobial Use Guidelines for Canine Pyoderma by the International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID)," *Veterinary Dermatology* 36 (2025): 234-282.
44. R. Bond, D. O. Morris, J. Guillot, et al., "Biology, Diagnosis and Treatment of *Malassezia* Dermatitis in Dogs and Cats Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology," *Veterinary Dermatology* 31 (2020): 28-74.
45. F. Banovic, L. Reno, S. D. Lawhon, J. Wu, and A. Rodrigues Hoffmann, "Tolerability and the Effect on Skin *Staphylococcus pseudintermedius* Density of Repeated Diluted Sodium Hypochlorite (Bleach) Baths at 0.005% in Healthy Dogs," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 489-494.
46. R. S. Mueller, K. N. Baumann, T. Boehm, S. Dörfelt, B. Kasper, and L. Udraitė-Vovk, "Evaluation of Hypochlorous Acid as an Ear Flush in Dogs With Chronic Otitis Externa," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 134-141.
47. D. Santoro, "Topical Therapy for Canine Pyoderma: What Is New?," *Journal of the American Veterinary Medical Association* 261, no. S1 (2023): S140-S148.
48. A. Bergen, S. Roemhild, and D. Santoro, "Minimum Inhibitory and Bactericidal/Fungicidal Concentration of Commercially Available Products Containing Essential Oils, Zinc Gluconate, or 4% Chlorhexidine for *Malassezia pachydermatis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and Multi-Drug Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* Canine Clinical Isolates," *Veterinary Research Communications* 48 (2024): 3699-3709.
49. D. Santoro, "Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update," *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 49 (2019): 9-26.
50. D. O. Morris, A. Loeffler, M. F. Davis, L. Guardabassi, and J. S. Weese, "Recommendations for Approaches to Meticillin-Resistant *Staphylococcal* Infections of Small Animals: Diagnosis, Therapeutic Considerations and Preventative Measures.: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology," *Veterinary Dermatology* 28 (2017): 304-e69.
51. S. H. Lee, J. M. Yoon, Y. H. Kim, D. G. Jeong, S. Park, and D. J. Kang, "Therapeutic Effect of Tyndallized *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 on Atopic Dermatitis Mediated by Down-Regulation of Immunoglobulin E in NC/Nga Mice," *Microbiology and Immunology* 60 (2016): 468-476.
52. V. Taverniti and S. Guglielmetti, "The Immunomodulatory Properties of Probiotic Microorganisms Beyond Their Viability (Ghost Probiotics: Proposal of Paraprobiotic Concept)," *Genes & Nutrition* 6 (2011): 261-274.
53. R. Marsella, "Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* Strain GG for the Prevention of Atopic Dermatitis in Dogs," *American Journal of Veterinary Research* 70 (2009): 735-740.
54. R. Marsella, D. Santoro, and K. Ahrens, "Early Exposure to Probiotics in a Canine Model of Atopic Dermatitis Has Long-Term Clinical and Immunological Effects," *Veterinary Immunology and Immunopathology* 146 (2012): 185-189.
55. R. Marsella, D. Santoro, K. Ahrens, and A. L. Thomas, "Investigation of the Effect of Probiotic Exposure on Filaggrin Expression in an Experimental Model of Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 24 (2013): 260-e57.
56. Y. Ohshima-Terada, Y. Higuchi, T. Kumagai, A. Hagihara, and M. Nagata, "Complementary Effect of Oral Administration of *Lactobacillus paracasei* K71 on Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 350-353, e74-5.
57. T. Osumi, T. Shimada, M. Sakaguchi, and H. Tsujimoto, "A Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of Orally Administered Heat-Killed *Enterococcus faecalis* FK-23 Preparation in Atopic Dogs," *Veterinary Dermatology* 30 (2019): 127-e36.
58. D. Santoro, L. Fagman, Y. Zhang, and Y. Fahong, "Clinical Efficacy of Spray-Based Heat-Treated *Lactobacilli* in Canine Atopic Dermatitis: A Preliminary, Open-Label, Uncontrolled Study," *Veterinary Dermatology* 32 (2021): 114-e23.

59. D. Santoro, "Clinical Efficacy of Spray Containing Two Strains of Lactobacilli in Canine Allergic Dermatitis: A Preliminary, Open-Label, Uncontrolled Study (Abstract). Proceedings of the European Society of Veterinary Dermatology Conference 2025, Bilbao, Spain," *Veterinary Dermatology* 37 (2025): 192.
60. A. Gueniche, B. Knaudt, E. Schuck, et al., "Effects of Nonpathogenic Gram-Negative Bacterium *Vitreoscilla filiformis* Lysate on Atopic Dermatitis: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study," *British Journal of Dermatology* 159 (2008): 1357-1363.
61. V. H. M. Mottin and E. S. Suyenaga, "An Approach on the Potential Use of Probiotics in the Treatment of Skin Conditions: Acne and Atopic Dermatitis," *International Journal of Dermatology* 57 (2018): 1425-1432.
62. I. A. Myles, N. J. Earland, E. D. Anderson, et al., "First-In-Human Topical Microbiome Transplantation With *Roseomonas mucosa* for Atopic Dermatitis," *JCI Insight* 3 (2018): e120608.
63. S. Chermprapai, T. H. A. Ederveen, F. Broere, et al., "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," *Veterinary Microbiology* 229 (2019): 90-99.
64. C. A. Sousa and R. E. Halliwell, "The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (XI): The Relationship Between Arthropod Hypersensitivity and Atopic Dermatitis in the Dog," *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (2001): 233-237.
65. R. Marsella, T. Olivry, C. Nicklin, and J. Lopez, "Pilot Investigation of a Model for Canine Atopic Dermatitis: Environmental House Dust Mite Challenge of High-IgE-Producing Beagles, Mite Hypersensitive Dogs With Atopic Dermatitis and Normal Dogs," *Veterinary Dermatology* 17 (2006): 24-35.
66. C. M. Pucheu-Haston, H. A. Jackson, T. Olivry, S. M. Dunston, and B. Hammerberg, "Epicutaneous Sensitization With *Dermatophagoides Farinae* Induces Generalized Allergic Dermatitis and Elevated Mite-Specific Immunoglobulin E Levels in a Canine Model of Atopic Dermatitis," *Clinical and Experimental Allergy* 38 (2008): 667-679.
67. M. W. Dryden, "Flea and Tick Control in the 21st Century: Challenges and Opportunities," *Veterinary Dermatology* 20 (2009): 435-440.
68. R. S. Mueller and T. Olivry, "Critically Appraised Topic on Adverse Food Reactions of Companion Animals (4): Can We Diagnose Adverse Food Reactions in Dogs and Cats With In Vivo or In Vitro Tests?," *BMC Veterinary Research* 13 (2017): 275.
69. J. I. Hardy, A. Hendricks, A. Loeffler, et al., "Food-Specific Serum IgE and IgG Reactivity in Dogs With and Without Skin Disease: Lack of Correlation Between Laboratories," *Veterinary Dermatology* 25 (2014): 447-e70.
70. T. Olivry, R. S. Mueller, and P. Prélaud, "Critically Appraised Topic on Adverse Food Reactions of Companion Animals (1): Duration of Elimination Diets," *BMC Veterinary Research* 11 (2015): 225.
71. R. S. Mueller and S. Unterer, "Adverse Food Reactions: Pathogenesis, Clinical Signs, Diagnosis and Alternatives to Elimination Diets," *Veterinary Journal* 236 (2018): 89-95.
72. K. Kawano, K. Oumi, Y. Ashida, Y. Horiuchi, and T. Mizuno, "The Prevalence of Dogs With Lymphocyte Proliferative Responses to Food Allergens in Canine Allergic Dermatitis," *Polish Journal of Veterinary Sciences* 16 (2013): 735-739.
73. C. Fernandez-Lozano, A. Mas-Fontao, S. T. Auxilia, et al., "Evaluation of a Direct Lymphocyte Proliferation Test for the Diagnosis of Canine Food Allergies With Delayed Reactions After Oral Food Challenge," *Veterinary Dermatology* 36 (2025): 433-442.
74. P. B. Hill and D. J. DeBoer, "The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (IV): Environmental Allergens," *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (2001): 169-186. Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology," *Veterinary Dermatology* 31 (2020): 28-74.
75. L. G. Arlian and T. A. Platts-Mills, "The Biology of Dust Mites and the Remediation of Mite Allergens in Allergic Disease," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107, no. S3 (2001): S406-S413.
76. P. C. Gotzsche and H. K. Johansen, "House Dust Mite Control Measures for Asthma: Systematic Review," *Allergy* 63 (2008): 646-659.
77. C. Gutgesell, S. Heise, S. Seubert, et al., "Double-Blind Placebo-Controlled House Dust Mite Control Measures in Adult Patients With Atopic Dermatitis," *British Journal of Dermatology* 145 (2001): 70-74.
78. B. B. Tan, D. Weald, I. Strickland, and P. S. Friedmann, "Double-Blind Controlled Trial of Effect of Housedust-Mite Allergen Avoidance on Atopic Dermatitis," *Lancet* 347 (1996): 15-18. Ensuing Immunotherapy Recommendations From Four Commercial Laboratories in the USA," *Veterinary Dermatology* 25 (2014): 15-e16.
79. E. Raffan, H. Lawrence, T. Henderson, et al., "Prevalence of the Group 1 *Dermatophagoides* Allergens Der p 1 and Der f 1 in Homes With no Dogs, Healthy Dogs and *Dermatophagoides*-Sensitized Atopic Dogs in Liverpool," *Veterinary Dermatology* 16 (2005): 253-260.
80. C. Swinnen and M. Vroom, "The Clinical Effect of Environmental Control of House Dust Mites in 60 House Dust Mite-Sensitive Dogs," *Veterinary Dermatology* 15 (2004): 31-36.
81. M. Fujimura, "The Study of Canine Atopic Dermatitis Involving the Isolation of Dogs," *Polish Journal of Veterinary Sciences* 14 (2011): 273-277.
82. J. Kim, J. H. Lee, Y. Song, and H. J. Kim, "Effect of Indoor House Dust Mite Concentration on Canine Atopic Dermatitis," *Frontiers in Veterinary Science* 10 (2023): 1078306.
83. J. Bousquet, R. Lockey, and H. J. Malling, "Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergic Diseases. A WHO Position Paper," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 102 (1998): 558-562.
84. C. Loewenstein and R. S. Mueller, "A Review of Allergen-Specific Immunotherapy in Human and Veterinary Medicine," *Veterinary Dermatology* 20 (2009): 84-98.
85. K. E. Keppel, K. L. Campbell, F. A. Zuckermann, E. A. Greeley, D. J. Schaeffer, and R. J. Husmann, "Quantitation of Canine Regulatory T Cell Populations, Serum Interleukin-10 and Allergen-Specific IgE Concentrations in Healthy Control Dogs and Canine Atopic Dermatitis Patients Receiving Allergen-Specific Immunotherapy," *Veterinary Immunology and Immunopathology* 123 (2008): 337-344.

86. D. J. DeBoer and A. Hillier, "The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (XVI): Laboratory Evaluation of Dogs With Atopic Dermatitis With Serum-Based "Allergy" Tests," *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (2001): 277-287.
87. A. Hillier and D. J. DeBoer, "The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (XVII): Intradermal Testing," *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (2001): 289-304.
88. R. Halliwell, S. Gilbert, and L. Mei, "Induced and Spontaneous IgE Antibodies to Dermatophagoides Farinae in Dogs and Cats: Evidence of Functional Heterogeneity of IgE," *Veterinary Dermatology* 9 (1998): 179-184.
89. R. S. Mueller, K. V. Fieseler, R. A. W. Rosychuk, and T. Greenwalt, "Intradermal Testing With the Storage Mite Tyrophagus putrescentiae in Normal Dogs and Dogs With Atopic Dermatitis in Colorado," *Veterinary Dermatology* 16 (2005): 27-31.
90. B. Schnabl, S. V. Bettenay, K. Dow, and R. S. Mueller, "Results of Allergen-Specific Immunotherapy in 117 Dogs With Atopic Dermatitis," *Veterinary Record* 158 (2006): 81-85.
91. G. Zur, S. D. White, P. J. Ihrke, P. H. Kass, and N. Toebe, "Canine Atopic Dermatitis: A Retrospective Study of 169 Cases Examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part II. Response to Hyposensitization," *Veterinary Dermatology* 13 (2002): 103-111.
92. J. D. Plant, M. B. Neradelik, N. L. Polissar, V. A. Fadok, and B. A. Scott, "Agreement Between Allergen-Specific IgE Assays and Ensuing Immunotherapy Recommendations From Four Commercial Laboratories in the USA," *Veterinary Dermatology* 25 (2014): 15-e16.
93. E. E. M. Fennis, C. M. M. van Damme, Y. M. Schlotter, et al., "Efficacy of Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Atopic Dogs: A Retrospective Study of 664 Cases," *Veterinary Dermatology* 33 (2022): 321-e75.
94. R. S. Mueller, "A Systematic Review of Allergen Immunotherapy, a Successful Therapy for Canine Atopic Dermatitis and Feline Atopic Skin Syndrome," *Journal of the American Veterinary Medical Association* 261, no. S1 (2023): S30-S35.
95. D. L. Dell, C. E. Griffin, L. A. Thompson, and J. D. Griffies, "Owner Assessment of Therapeutic Interventions for Canine Atopic Dermatitis: A Long-Term Retrospective Analysis," *Veterinary Dermatology* 23 (2012): 228-e 47.
96. R. S. Mueller and S. V. Bettenay, "Long-Term Immunotherapy of 146 Dogs With Atopic Dermatitis—A Retrospective Study," *Australian Veterinary Practitioner* 26 (1996): 128-132.
97. K. V. Scott, S. D. White, and R. A. Rosychuk, "A Retrospective Study of Hyposensitization in Atopic Dogs in a Flea Scarce Environment," in *Advances in Veterinary Dermatology*, Volume 2, ed. P. J. Ihrke, I. S. Mason, and S. D. White (Pergamon Press, 1993), 79-87.
98. D. N. Carlotti, C. Gribeauval, F. A. Costargent, et al., "A Retrospective Survey of the Results of Allergen-Specific Immunotherapy in 205 Atopic Dogs in Aquitaine, France (1989-2001) (In French)," *Pratique Médicale & Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 48 (2013): 41-47.
99. T. Kotnik, "Quality of Life of Allergic Dogs Treated With Allergen-Specific Immunotherapy—A Retrospective Study," *Veterinary Sciences* 10 (2023): 72.
100. L. Ramio-Lluch, P. Brazis, L. Ferrer, and A. Puigdemont, "Allergen-Specific Immunotherapy in Dogs With Atopic Dermatitis: Is Owner Compliance the Main Success-Limiting Factor," *Veterinary Record* 187 (2020): 493.
101. S. Hobi and R. S. Mueller, "Efficacy and Safety of Rush Immunotherapy With Alum-Precipitated Allergens in Canine Atopic Dermatitis," *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 42 (2014): 167-173.
102. R. S. Mueller and S. V. Bettenay, "Evaluation of the Safety of an Abbreviated Course of Injections of Allergen Extracts (Rush Immunotherapy) for the Treatment of Dogs With Atopic Dermatitis," *American Journal of Veterinary Research* 62 (2001): 307-310.
103. R. S. Mueller, K. V. Fieseler, S. Zabel, et al., "Conventional and Rush Immunotherapy in Canine Atopic Dermatitis," in *Advances in Veterinary Dermatology*, Volume 5, ed. A. Hillier, A. P. Foster, and K. W. Kwochka (Blackwell Science, 2005), 60-69.
104. R. S. Mueller, Y. Zablotski, K. Baumann, et al., "A Randomised, Double-Blinded Comparison Between Subcutaneous Rush and Intralymphatic Allergen Immunotherapy Induction in Atopic Dogs," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 91-98.
105. D. J. DeBoer, M. Verbrugge, and M. Morris, "Clinical and Immunological Responses of Dust Mite Sensitive, Atopic Dogs to Treatment With Sublingual Immunotherapy (SLIT)," *Veterinary Dermatology* 27 (2016): 82-97.e23.
106. N. M. Fischer, A. Rostaher, and C. Favrot, "A Comparative Study of Subcutaneous, Intralymphatic and Sublingual Immunotherapy for the Long-Term Control of Dogs With Nonseasonal Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 31 (2020): 365-e96.
107. N. Fischer, A. Rostaher, and C. Favrot, "Intralymphatic Immunotherapy: An Effective and Safe Alternative Route for Canine Atopic Dermatitis," *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 158 (2016): 646-652.
108. K. Timm, R. S. Mueller, and C. S. Nett-Mettler, "Long-Term Effects of Intralymphatic Immunotherapy (ILIT) on Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 29 (2018): 123-e 49.
109. N. M. Fischer, C. Favrot, F. Martini, and A. Rostaher, "Intralymphatic Immunotherapy With Ultrasound Guidance Seems to Be Associated With Improved Clinical Effect in Canine Atopic Dermatitis—A Retrospective Study of 109 Cases," *Animals* 14 (2024): 2921.
110. H. L. Tham and T. Olivry, "Determination of the Efficacy Rate and Time-To-Efficacy of Subcutaneous Immunotherapy in Dogs With Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 33 (2022): 155-e 44.
111. T. Weitzer and R. Mueller, "The Safety of Rush Immunotherapy in the Management of Canine Atopic Dermatitis – 230 Cases," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 385-392.
112. C. E. Griffin and A. Hillier, "The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (XXIV): Allergen-Specific Immunotherapy," *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81 (2001): 363-383.
113. W. Baumer, J. Stahl, K. Sander, et al., "Lack of Preventing Effect of Systemically and Topically Administered Histamine H(1) or H(4) Receptor Antagonists in a Dog Model of Acute Atopic Dermatitis," *Experimental Dermatology* 20 (2011): 577-581.

114. Y. H. Hsiao, C. Chen, and T. Willemse, "Effects of Cetirizine in Dogs With Chronic Atopic Dermatitis: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial," *Journal of Veterinary Science* 17 (2016): 549-553.
115. H. Hansson, K. Bergvall, U. Bondesson, M. Hedeland, and K. Törneke, "Clinical Pharmacology of Clemastine in Healthy Dogs," *Veterinary Dermatology* 15 (2004): 152-158.
116. F. Banovic, T. Denley, A. Blubaugh, I. Scheibe, N. Lemo, and M. G. Papich, "Effect of Diphenhydramine and Cetirizine on Immediate and Late-Phase Cutaneous Allergic Reactions in Healthy Dogs: A Randomized, Double-Blinded Crossover Study," *Veterinary Dermatology* 31 (2020): 256-e258.
117. P. Bizikova, M. G. Papich, and T. Olivry, "Hydroxyzine and Cetirizine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics After Oral and Intravenous Administration of Hydroxyzine to Healthy Dogs," *Veterinary Dermatology* 19 (2008): 348-357.
118. C. De Vos, M. R. Maleux, E. Baltes, and J. Gobert, "Inhibition of Histamine and Allergen Skin Wheal by Cetirizine in Four Animal Species," *Annals of Allergy* 59 (1987): 278-282.
119. M. Eichenseer, C. Johansen, and R. S. Mueller, "Efficacy of Dimetinden and Hydroxyzine/ Chlorpheniramine in Atopic Dogs: A Randomised, Controlled, Double-Blinded Trial," *Veterinary Record* 173 (2013): 423.
120. A. Plevnik Kapun, J. Salobir, A. Levart, G. Tavčar Kalcher, A. Nemec Svete, and T. Kotnik, "Vitamin E Supplementation in Canine Atopic Dermatitis: Improvement of Clinical Signs and Effects on Oxidative Stress Markers," *Veterinary Record* 175 (2014): 560.
121. M. Paradis, D. W. Scott, and D. Giroux, "Further Investigations on the Use of Nonsteroidal and Steroidal Antiinflammatory Agents in the Management of Canine Pruritus," *Journal of the American Animal Hospital Association* 27 (1991): 44-48.
122. A. C. Liberman, M. L. Budzinski, C. Sokn, R. P. Gobbini, A. Steininger, and E. Arzt, "Regulatory and Mechanistic Actions of Glucocorticoids on T and Inflammatory Cells," *Frontiers in Endocrinology* 9 (2018): 235.
123. D. J. Deboer, J. H. Schafer, C. S. Salsbury, et al., "Multiple-Center Study of Reduced-Concentration Triamcinolone Topical Solution for the Treatment of Dogs With Known or Suspected Allergic Pruritus," *American Journal of Veterinary Research* 63 (2002): 408-413.
124. T. Nuttall, R. Mueller, E. Bensignor, et al., "Efficacy of a 0.0584% Hydrocortisone Aceponate Spray in the Management of Canine Atopic Dermatitis: A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Trial," *Veterinary Dermatology* 20 (2009): 191-198.
125. T. J. Nuttall, N. A. McEwan, E. Bensignor, L. Cornegliani, C. Löwenstein, and C. A. Rème, "Comparable Efficacy of a Topical 0.0584% Hydrocortisone Aceponate Spray and Oral Ciclosporin in Treating Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 23 (2012): 4-10.e1-2.
126. E. H. Nam, S. H. Park, J. Y. Jung, et al., "Evaluation of the Effect of a 0.0584% Hydrocortisone Aceponate Spray on Clinical Signs and Skin Barrier Function in Dogs With Atopic Dermatitis," *Journal of Veterinary Science* 13 (2012): 187-191.
127. A. M. Lourenço, V. Schmidt, B. São Braz, et al., "Efficacy of Proactive Long-Term Maintenance Therapy of Canine Atopic Dermatitis With 0.0584% Hydrocortisone Aceponate Spray: A Double-Blind Placebo Controlled Pilot Study," *Veterinary Dermatology* 27 (2016): 88-92.e25.
128. J. Takahashi, S. Kanda, I. Imanishi, et al., "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," *Veterinary Dermatology* 32 (2021): 119-e25.
129. D. Rigaut, P. Briantais, P. Jasmin, and A. Bidaud, "Efficacy and Safety of a Hydrocortisone Aceponate-Containing Ear Spray Solution in Dogs With Erythematous-Otitis Externa: A Randomised, Multicentric, Single-Blinded, Controlled Trial," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 197-206.
130. F. O. Ramos, R. Filgueiras, M. A. Teixeira, et al., "Long-Term Management of Recurrent Otitis Externa in Dogs Using a Two-Phase Protocol Involving Ciprofloxacin-Clotrimazole-Betamethasone and Topical Hydrocortisone Aceponate," *BMC Veterinary Research* 22 (2026): 102.
131. C. Léonard, B. Taminiau, J. Ngo, O. Fantini, G. Daube, and J. Fontaine, "Preventive Use of a Topical Anti-Inflammatory Glucocorticoid in Atopic Dogs Without Clinical Sign of Otitis Does Not Affect Ear Canal Microbiota and Mycobiota," *Veterinary Dermatology* 32 (2021): 355-e98.
132. R. Ghubash, R. Marsella, and G. Kunkle, "Evaluation of Adrenal Function in Small-Breed Dogs Receiving Otic Glucocorticoids," *Veterinary Dermatology* 15 (2004): 363-368.
133. C. J. Reeder, C. E. Griffin, N. L. Polissar, B. Neradilek, and R. D. Armstrong, "Comparative Adrenocortical Suppression in Dogs With Otitis Externa Following Topical Otic Administration of Four Different Glucocorticoid-Containing Medications," *Veterinary Therapeutics* 9 (2008): 111-121.
134. J. S. Aniya and C. E. Griffin, "The Effect of Otic Vehicle and Concentration of Dexamethasone on Liver Enzyme Activities and Adrenal Function in Small Breed Healthy Dogs," *Veterinary Dermatology* 19 (2008): 226-231.
135. C. Rème and P. Dufour, "Effects of Repeated Topical Application of a 0.0584% Hydrocortisone Aceponate Spray on Skin Thickness in Beagle Dogs," *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 8 (2010): 1-6.
136. P. Bizikova, K. E. Linder, J. Paps, and T. Olivry, "Effect of a Novel Topical Diester Glucocorticoid Spray on Immediate and Late-Phase Cutaneous Allergic Reactions in Maltese-Beagle Atopic Dogs: A Placebo-Controlled Study," *Veterinary Dermatology* 21 (2010): 70-79.
137. M. Fujimura and H. Ishimaru, "Influence of a Diester Glucocorticoid Spray on the Cortisol Level and the CD4(+) CD4(+) Lymphocytes in Dogs With Atopic Dermatitis: Open Study," *Journal of Veterinary Medicine* 2014 (2014): 492735.
138. K. Marcia Murphy and T. Olivry, "The Influence of Mometasone Furoate Ear Solution on Intradermal Test Immediate Reactions in Dogs With Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 31-34, e9-10.
139. S. Hoppers, E. Drake, L. A. Frank, and X. Sun, "Effect of Topical Florfenicol, Terbinafine and Mometasone Furoate Ear Drops on Adrenocortical Function in Healthy Small Breed Dogs With Bilateral Otitis Externa," *Veterinary Dermatology* 33 (2022): 192-e54.

140. L. A. Ahlstrom, S. E. Cross, and P. C. Mills, "The Effects of Skin Disease on the Penetration Kinetics of Hydrocortisone Through Canine Skin In Vitro," *Veterinary Dermatology* 22 (2011): 482-489.
141. C. Gadeyne, P. Little, V. L. King, N. Edwards, K. Davis, and M. R. Stegemann, "Efficacy of Oclacitinib (Apoquel) Compared With Prednisolone for the Control of Pruritus and Clinical Signs Associated With Allergic Dermatitis in Client-Owned Dogs in Australia," *Veterinary Dermatology* 25 (2014): 512-518, e86.
142. C. Favrot, P. Bizikova, N. Fischer, N. Rostaher, and T. Olivry, "The Usefulness of Short-Course Prednisolone During the Initial Phase of an Elimination Diet Trial in Dogs With Food-Induced Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 30 (2019): 498-e149.
143. R. Dip, J. Carmichael, I. Letellier, et al., "Concurrent Short-Term Use of Prednisolone With Cyclosporine A Accelerates Pruritus Reduction and Improvement in Clinical Scoring in Dogs With Atopic Dermatitis," *BMC Veterinary Research* 9 (2013): 173.
144. T. Olivry, V. Lokianskiene, A. Blanco, P. D. Mestre, K. Bergvall, and L. Beco, "A Randomised Controlled Trial Testing the Rebound-Preventing Benefit of Four Days of Prednisolone During the Induction of Oclacitinib Therapy in Dogs With Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 99-106.
145. A. K. Masters, D. J. Berger, W. A. Ware, et al., "Effects of Short-Term Anti-Inflammatory Glucocorticoid Treatment on Clinicopathologic, Echocardiographic, and Hemodynamic Variables in Systemically Healthy Dogs," *American Journal of Veterinary Research* 79 (2018): 411-423.
146. A. L. Peterson, S. M. Torres, A. Rendahl, and S. N. Koch, "Frequency of Urinary Tract Infection in Dogs With Inflammatory Skin Disorders Treated With Cyclosporin Alone or in Combination With Glucocorticoid Therapy: A Retrospective Study," *Veterinary Dermatology* 23 (2012): 201-e 43.
147. S. M. Torres, S. F. Diaz, S. A. Nogueira, et al., "Frequency of Urinary Tract Infection Among Dogs With Pruritic Disorders Receiving Long-Term Glucocorticoid Treatment," *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227 (2005): 239-243.
148. J. Harrer, C. Fejos, Y. Zablotzki, et al., "Bacterial Urinary Tract Infection and Subclinical Bacteriuria in Dogs Receiving Antineoplastic Chemotherapy," *Journal of Veterinary Internal Medicine* 36 (2022): 1005-1015.
149. S. B. Cosgrove, J. A. Wren, D. M. Cleaver, et al., "Efficacy and Safety of Oclacitinib for the Control of Pruritus and Associated Skin Lesions in Dogs With Canine Allergic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 24 (2013): 479-e114.
150. S. B. Cosgrove, J. A. Wren, D. M. Cleaver, et al., "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," *Veterinary Dermatology* 24 (2013): 587-597, e141-2 .
151. P. R. Little, V. L. King, K. R. Davis, S. B. Cosgrove, and M. R. Stegemann, "A Blinded, Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Oclacitinib and Cyclosporin for the Control of Atopic Dermatitis in Client-Owned Dogs," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 23-30.e7-8.
152. D. Denti, M. Caldin, L. Ventura, and M. De Lucia, "Prolonged Twice-Daily Administration of Oclacitinib for the Control of Canine Atopic Dermatitis: A Retrospective Study of 53 Client-Owned Atopic Dogs," *Veterinary Dermatology* 33 (2022): 149-e 42. Therapy in Dogs With Allergic Dermatitis: A Retrospective Case-Control Study," *Frontiers in Veterinary Science* 8 (2021): 631443.
153. S. B. Cosgrove, D. M. Cleaver, V. L. King, et al., "Long-Term Compassionate Use of Oclacitinib in Dogs With Atopic and Allergic Skin Disease: Safety, Efficacy and Quality of Life," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 171-179.e35.
154. H. Rynhoud, J. S. Gibson, E. Meler, and R. J. Soares Magalhães, "The Association Between the Use of Oclacitinib and Antibacterial Therapy in Dogs With Allergic Dermatitis: A Retrospective Case-Control Study," *Frontiers in Veterinary Science* 8 (2021): 631443.
155. S. Forster, A. Boegel, S. Despa, T. Trout, and S. King, "Comparative Efficacy and Safety of Ilunocitinib and Oclacitinib for the Control of Pruritus and Associated Skin Lesions in Dogs With Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 36 (2025): 165-176.
156. S. Forster, C. M. Trout, S. Despa, A. Boegel, D. Berger, and S. King, "Efficacy and Field Safety of Ilunocitinib for the Control of Atopic Dermatitis in Client-Owned Dogs: A Multicentre, Double-Masked, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial," *Veterinary Dermatology* 36 (2025): 647-659.
157. S. Forster, C. M. Trout, S. Despa, A. Boegel, D. Berger, and S. King, "Efficacy and Field Safety of Ilunocitinib for the Control of Allergic Dermatitis in Client-Owned Dogs: A Multicenter, Double-Masked, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial," *Veterinary Dermatology* 36 (2025): 825-837.
158. E. A. Kuntz, L. Gabor, and C. E. Toutain, "Safety of Ilunocitinib Tablets (Zenrelia) After Once Daily Oral Administration in Dogs," *BMC Veterinary Research* 21 (2025): 144.
159. G. M. Fent, S. Despa, L. Gabor, et al., "Response to Primary Canine Core Vaccination in 10-Month-Old Seronegative Dogs Treated With Three Times the Recommended Therapeutic Dose of Ilunocitinib Tablets (Zenrelia)," *BMC Veterinary Research* 21 (2025): 461.
160. G. M. Fent, J. Jacela, R. Plazola-Ortiz, et al., "Immunologic Response to First Booster Vaccination in Dogs Treated With Zenrelia (Ilunocitinib Tablets) at up to Three Times the Recommended Therapeutic Dose Compared to Untreated Controls," *BMC Veterinary Research* 21 (2025): 481.
161. T. J. Kowalski, R. C. Ramos, and I. Kuhlmann, "Comparative Efficacy of Atinivicitinib, Ilunocitinib and Oclacitinib in Reducing cIL-31 Induced Pruritus in Dogs. Proceedings of the 16th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Thessaloniki, Greece 2026," *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 49, no. S1 (2026): S98.
162. K. Kozma, F. Mager, F. Burgio, et al., "Rapid Pruritus Control With Atinivicitinib in Dogs: Real-World Multinational Data on Response and Ease of Use. Proceedings of the 16th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Thessaloniki, Greece 2026," *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 49, no. S1 (2026): S98.

163. M. Stock, F. Jirjis, V. Domann, et al., "The Second-Generation Janus Kinase 1 Selective Inhibitor Atinvecitinib Is a Safe and Effective Once-Daily Treatment for Pruritus in Dogs With Allergic Dermatitis. Proceedings of the European Veterinary Dermatology Congress, Bilbao 2025," *Veterinary Dermatology* 37 (2025): 194.
164. M. Stock, F. Jirjis, T. Kowalski, et al., "The Second-Generation Janus Kinase 1 Selective Inhibitor Atinvecitinib Is a Safe and Effective Once-Daily Treatment for Dogs With Atopic Dermatitis. Proceedings of the European Veterinary Dermatology Congress, Bilbao 2025," *Veterinary Dermatology* 37 (2025): 194-195.
165. L. Welzel, S. Kilp, and I. Kuhlmann, "Safety of Atinvecitinib Tablets After Once Daily Oral Administration to 6MonthOld Dogs. Proceedings of the 16th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Thessaloniki, Greece, 2026," *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 49, no. S1 (2026): S112.
166. G. M. Michels, D. S. Ramsey, K. F. Walsh, et al., "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," *Veterinary Dermatology* 27 (2016): 478-e129.
167. J. R. Calesso, V. S. Marques, O. V. de Carvalho, and A. P. Costa-Val, "Correlation Between Clinical Efficacy on Pruritus and Serum Interleukin-31 Levels in Dogs With Atopic Dermatitis Treated With Lokivetmab," *Polish Journal of Veterinary Sciences* 26 (2023): 231-238.
168. T. J. Fleck, L. R. Norris, S. Mahabir, et al., "Onset and Duration of Action of Lokivetmab in a Canine Model of IL-31 Induced Pruritus," *Veterinary Dermatology* 32 (2021): 681-e182.
169. J. Franco, B. Rajwa, P. Gomes, and H. HogenEsch, "Local and Systemic Changes in Lipid Profile as Potential Biomarkers for Canine Atopic Dermatitis," *Metabolites* 11 (2021): 670.
170. M. Gober, D. Amodie, M. Mellencamp, and A. Hillier, "Long Term Use of Lokivetmab (Cytopoint) in Atopic Dogs," *BMC Veterinary Research* 21 (2025): 203.
171. B. Kasper, Y. Zablotki, and R. S. Mueller, "Long-Term Use of Lokivetmab in Dogs With Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 683-693.
172. R. Marsella, K. Ahrens, R. Wilkes, A. Trujillo, and M. Dorr, "Comparison of Various Treatment Options for Canine Atopic Dermatitis: A Blinded, Randomized, Controlled Study in a Colony of Research Atopic Beagle Dogs," *Veterinary Dermatology* 31 (2020): 284-e69.
173. V. Stuart Marques, J. R. Calesso, O. V. de Carvalho, and A. P. da Costa-Val Bicalho, "Hair Cortisol Concentration, Disease Severity and Quality of Life in Dogs With Atopic Dermatitis During Lokivetmab Therapy," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 339-347.
174. M. Szczepanik, P. Wilkołek, M. Gołyński, W. Sitkowski, I. Taszkun, and W. Toczek, "The Influence of Treatment With Lokivetmab on Transepidermal Water Loss (TEWL) in Dogs With Spontaneously Occurring Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 30 (2019): 330-e93.
175. M. P. Szczepanik, J. Popiel, A. Cekiera, et al., "Evaluation of the Clinical Efficiency of Lokivetmab in Client Privately Owned Atopic Dogs - Multicenter Study," *Polish Journal of Veterinary Sciences* 23 (2020): 191-195.
176. C. P. Souza, R. A. W. Rosychuk, E. T. Contreras, J. R. Schissler, and A. C. Simpson, "A Retrospective Analysis of the Use of Lokivetmab in the Management of Allergic Pruritus in a Referral Population of 135 Dogs in the Western USA," *Veterinary Dermatology* 29 (2018): 489-e164.
177. L. Van Brussel, H. Moyaert, M. Escalada, S. Mahabir, and M. R. Stegemann, "A Masked, Randomised Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Lokivetmab Compared to Saline Control in Client-Owned Dogs With Allergic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 32 (2021): 477-e131.
178. H. Moyaert, L. Van Brussel, S. Borowski, et al., "A Blinded, Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Lokivetmab Compared to Ciclosporin in Client-Owned Dogs With Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 28 (2017): 593-e145.
179. C. Tamamoto-Mochizuki, J. S. Paps, and T. Olivry, "Proactive Maintenance Therapy of Canine Atopic Dermatitis With the Anti-IL-31 Lokivetmab. Can a Monoclonal Antibody Blocking a Single Cytokine Prevent Allergy Flares?," *Veterinary Dermatology* 30 (2019): 98-104.
180. M. Krautmann, R. R. Walters, V. L. King, et al., "Laboratory Safety Evaluation of Lokivetmab, a Canine Anti-Interleukin-31 Monoclonal Antibody, in Dogs," *Veterinary Immunology and Immunopathology* 258 (2023): 110574.
181. V. Bruet, M. Mosca, A. Briand, et al., "Clinical Guidelines for the Use of Antipruritic Drugs in the Control of the Most Frequent Pruritic Skin Diseases in Dogs," *Veterinary Sciences* 9 (2022): 149.
182. A. Panteri, G. Strehlau, R. Helbig, C. Prost, and K. Doucette, "Repeated Oral Dose Tolerance in Dogs Treated Concomitantly With Ciclosporin and Oclacitinib for Three Weeks," *Veterinary Dermatology* 27 (2016): 22-e7.
183. M. Kovalik, I. Taszkun, Z. Pomorski, et al., "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," *Veterinary Record* 168 (2011): 537.
184. C. Vargo, M. Austel, and F. Banovic, "Comparison of Whole Blood Concentrations of Oral Human Generic Modified Ciclosporin Capsules With Microemulsified Ciclosporin Capsules Approved for Canine Atopic Dermatitis Following a Single Oral Administration to Healthy Dogs," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 156-160.
185. J. Steffan, C. Favrot, and R. Mueller, "A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Cyclosporin for the Treatment of Atopic Dermatitis in Dogs," *Veterinary Dermatology* 17 (2006): 3-16.
186. J. C. Bachtel, J. S. Pendergraft, R. A. Rosychuk, D. L. Gustafson, R. J. Hansen, and P. J. Lunghofer, "Comparison of the Stability and Pharmacokinetics in Dogs of Modified Ciclosporin Capsules Stored at -20°C and Room Temperature," *Veterinary Dermatology* 26 (2015): 228-e50.
187. A. Thelen, R. S. Mueller, M. Linek, S. Peters, K. Stechmann, and J. Steffan, "Influence of Food Intake on the Clinical Response to Cyclosporin A in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Record* 159 (2006): 854-856.
188. D. Robson, "Review of the Pharmacokinetics, Interactions and Adverse Reactions of Cyclosporine in People, Dogs and Cats," *Veterinary Record* 152 (2003): 739-748.

189. E. Bensignor and T. Olivry, "Treatment of Localized Lesions of Canine Atopic Dermatitis With Tacrolimus Ointment: A Blinded Randomized Controlled Trial," *Veterinary Dermatology* 16 (2005): 52-60.
190. R. Marsella, C. F. Nicklin, S. Saglio, and J. Lopez, "Investigation on the Clinical Efficacy and Safety of 0.1% Tacrolimus Ointment (Protopic) in Canine Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Cross-Over Study," *Veterinary Dermatology* 15 (2004): 294-303.
191. T. Iwasaki and A. Hasegawa, "A Randomized Comparative Clinical Trial of Recombinant Canine Interferon-Gamma (KT-100) in Atopic Dogs Using Antihistamine as Control," *Veterinary Dermatology* 17 (2006): 195-200.
192. K. Yasukawa, S. Saito, T. Kubo, et al., "Low-Dose Recombinant Canine Interferon-Gamma for Treatment of Canine Atopic Dermatitis: An Open Randomized Comparative Trial of Two Doses," *Veterinary Dermatology* 21 (2010): 42-49.
193. D. N. Carlotti, M. Boulet, J. Ducret, et al., "The Use of Recombinant Omega Interferon Therapy in Canine Atopic Dermatitis: A Double-Blind Controlled Study," *Veterinary Dermatology* 20 (2009): 405-411.
194. D. N. Carlotti, G. Madiot, J. Ducret, P. Jasmin, and L. Gardey, "FC37: Use of Recombinant Omega Interferon Therapy in Canine Atopic Dermatitis: A Pilot Study. Proceedings of the 5th World Congress of Veterinary Dermatology, Vienna, Austria," *Veterinary Dermatology* 15, no. S1 (2004): 32.
195. P. Litzlbauer, K. Weber, and R. S. Mueller, "Oral and Subcutaneous Therapy of Canine Atopic Dermatitis With Recombinant Feline Interferon Omega," *Cytokine* 66 (2014): 54-59.
196. M. Klotzman, W. H. Anderson, D. Wyatt, T. Lewis, N. Theus, and D. Santoro, "Treatment of Moderate-To-Severe Canine Atopic Dermatitis With Modified-Release Mycophenolate (OKV-1001): A Pilot Open-Label, Single-Arm Multicentric Clinical Trial," *Veterinary Dermatology* 35 (2024): 652-661.
197. P. Cadot, P. Hensel, E. Bensignor, et al., "Masitinib Decreases Signs of Canine Atopic Dermatitis: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial," *Veterinary Dermatology* 22 (2011): 554-564.
198. S. K. Singh, U. Dimri, S. K. Saxena, and R. K. Jadhav, "Therapeutic Management of Canine Atopic Dermatitis by Combination of Pentoxifylline and PUFAs," *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33 (2010): 495-498.
199. D. Pin, I. Fourel, C. Lussiez, et al., "Pharmacokinetic and Toxicity of Methotrexate in the Dog and Its Efficacy in Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 23 (2012): 45-46.
200. X. Serra Fabregat, M. A. de Pablo, C. Hernan-Perez, E. Diéguez, O. Valero Coppin, and E. Genové Corominas, "Efficacy and Tolerance of a Novel Topical TRPV-1 Channel Antagonist in Dogs With Allergic Pododermatitis," *Veterinary Dermatology* 34 (2023): 514-522.
201. A. N. Stich, W. S. Rosenkrantz, and C. E. Griffin, "Clinical Efficacy of Low-Level Laser Therapy on Localized Canine Atopic Dermatitis Severity Score and Localized Pruritic Visual Analog Score in Pedal Pruritus due to Canine Atopic Dermatitis," *Veterinary Dermatology* 25 (2014): 464-e74.
202. M. Fujimura, H. Ishimaru, and Y. Nakatsuji, "Fluoxetine (SSRI) Treatment of Canine Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial," *Polish Journal of Veterinary Sciences* 17 (2014): 371-373.
203. J. Berth-Jones, R. J. Damstra, S. Golsch, et al., "Twice Weekly Fluticasone Propionate Added to Emollient Maintenance Treatment to Reduce Risk of Relapse in Atopic Dermatitis: Randomised, Double Blind, Parallel Group Study," *BMJ* 326 (2003): 1367.
204. J. Hanifin, A. K. Gupta, and R. Rajagopalan, "Intermittent Dosing of Fluticasone Propionate Cream for Reducing the Risk of Relapse in Atopic Dermatitis Patients," *British Journal of Dermatology* 147 (2002): 528-537.
205. A. S. Paller, L. F. Eichenfield, R. S. Kirsner, et al., "Three Times Weekly Tacrolimus Ointment Reduces Relapse in Stabilized Atopic Dermatitis: A New Paradigm for Use," *Pediatrics* 122 (2008): e1210-e1218.
206. D. Thaçi, S. Reitamo, M. A. Gonzalez Ensenat, et al., "Proactive Disease Management With 0.03% Tacrolimus Ointment for Children With Atopic Dermatitis: Results of a Randomized, Multicentre, Comparative Study," *British Journal of Dermatology* 159 (2008): 1348-1356.

Información de apoyo

Se puede encontrar información de apoyo adicional en línea, en la sección de Información de apoyo.

Tabla S1: Resumen de la evidencia (estudios seleccionados): soporte tópico de la barrera cutánea.

Tabla S2: Resumen de la evidencia: modulación del microbioma. **Tabla S3:** Resumen de la evidencia: inmunoterapia alérgeno-específica. **Tabla S4:** Resumen de la evidencia:

antihistamínicos. **Tabla S5:** Resumen de la evidencia: glucocorticoides tópicos. **Tabla S6:** Resumen

de la evidencia (estudios seleccionados): glucocorticoides sistémicos. **Tabla S7:** Resumen de la

evidencia: inhibidores de la Janus quinasa. **Tabla S8:** Resumen de la evidencia: lokivetmab. **Tabla**

S9: Resumen de la evidencia: ciclosporina.