



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN
Y DE LA SALUD ANIMAL**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL FACTOR DE
TRANSFERENCIA SOBRE EL PRÚRITO, EN PERROS CON
DERMATÍTIS ATÓPICA.**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

JOSÉ MARTÍN ACEVEDO ARCIQUE

TUTOR: Sergio Estrada Parra. FESC.
COMITÉ TUTOR: Andrés Romero Rojas. FESC.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

| | Páginas |
|----------------------------------|----------------|
| RESUMEN..... | 3 |
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| MARCO TEÓRICO..... | 5 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 28 |
| OBJETIVOS..... | 29 |
| HIPÓTESIS..... | 30 |
| MATERIALES Y MÉTODOS..... | 31 |
| RESULTADOS..... | 38 |
| DISCUSIÓN..... | 62 |
| CONCLUSIONES..... | 69 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 71 |

1.- RESUMEN

La dermatitis atópica canina (DAC) es una de las principales enfermedades observadas en la práctica clínica diaria, su prevalencia estimada a nivel mundial está entre el 10 y el 60% del total de la consulta dermatológica. La DAC es una enfermedad inmunológica, genética y favorecida por la presión ambiental. Esta enfermedad es mediada por la inmunoglobulina E (IgE), dando como resultado una reacción de hipersensibilidad inmediata desencadenada por la exposición a alérgenos ambientales específicos. La IgE es producida por los linfocitos B que fueron estimulados con la interleucina 4 (IL-4) producida por los linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2), los cuales predominan en los perros atópicos sobre los linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1), en contraste con perros sanos donde los linfocitos Th1 producen interferón gamma (IFN- γ), esta citocina estimula la producción de inmunoglobulina G (IgG) por parte de los linfocitos B. La DAC presenta un cuadro de signos clínicos y lesiones clásicas, las cuales consisten en prurito de intensidad severa, eritema y pápulas localizadas en espacios interdigitales de miembros torácicos y pélvicos, alrededor de los labios (queilitis), alrededor de ojos, orejas y oído externo, flexuras de miembros torácicos, axilas, ingle, región perianal, región lumbo-sacra y ambos costados del tórax. En estos perros se ha demostrado una correlación de signos clínicos y lesiones dermatológicas con niveles sanguíneos superiores de IL-4 sobre los de IFN- γ . La DAC tiene muy poca respuesta a tratamientos convencionales (corticosteroides, antihistamínicos, ácidos grasos), siendo la inmunomodulación una alternativa importante. La inmunomodulación consiste en emplear productos de origen biológico o sintético para la regulación de grupos celulares o sus productos (citocinas), en pacientes con enfermedades inmunológicas. Un inmunomodulador que se ha empleado en humanos con dermatitis atópica (DA) obteniendo buenos resultados es el Factor de Transferencia (FT) derivado de leucocitos humanos, en donde actúa induciendo niveles fisiológicos de IFN- γ y controlando clínicamente el cuadro dermatológico. Existen reportes de su empleo en perros con enfermedades infecciosas con resultados favorables y sin efectos adversos reportados. Debido a que el comportamiento inmunológico de la DA en humanos es similar a la DAC, y que en los primeros la utilización del FT ha mostrado resultados favorables, se propuso utilizar el FT En esta investigación. Se evaluó la respuesta clínica del FT sobre el prurito, en perros con DA, para lo cual se utilizaron 10 perros atópicos, de edades entre 1 a 3 años, machos y hembras, de diferentes razas y pesos, diagnosticados bajo los criterios de inclusión internacionales, abordaje clínico de descarte, eliminación de infecciones secundarias e identificación de alérgenos específicos por medio de pruebas intradérmicas. Los 10 sujetos de estudio se conformaron como un solo grupo y fueron tratados diariamente con una dosis de FT oral y evaluados al día 0 y 10 pos tratamiento con la escala internacional de valoración del índice del prurito en perros con DA conocida por sus siglas en ingles como PICAD (Pruritus Index Canine Atopic Dermatitis). Se evaluaron estadísticamente los resultados usando la T de Student, con un 95% de confianza, encontrándose una diferencia significativa ($p=0,005$) entre el día 0 y el día 10 de tratamiento. Los resultados obtenidos en esta investigación bajo las condiciones reportadas concluyeron que el FT reduce significativamente la escala del prurito con la consecuente mejoría de las lesiones dermatológicas, por lo que se recomienda como una alternativa de tratamiento en perros con DA.

Palabras clave: dermatitis atópica, factor de transferencia, inmunomodulación.

2.-INTRODUCCIÓN.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad genética compleja que se desarrolla a través de interacciones de los genes y el medio ambiente (Whod *et al.*, 2010). Las evidencias en humanos mostraron las bases genéticas de esta enfermedad como primer factor de importancia y ésta, fue reforzada recientemente con estudios moleculares, los cuales evidenciaron una fuerte asociación entre el fenotipo atópico y varias diferentes regiones de cromosomas y genes específicos (Chan *et al.*, 1996). El medio ambiente es el segundo factor en importancia, que colabora para la manifestación de la DA (Okudaira., 1998). La D.A es mediada por la inmunoglobulina E (IgE), dando como resultado una reacción de hipersensibilidad inmediata, desencadenada por la exposición a alérgenos ambientales específicos. De manera normal al entrar en contacto con una sustancia extraña la respuesta inmune humoral resulta en la producción de anticuerpos IgG en vez de IgE. El mayor determinante para las clases de anticuerpos que se producen, es dada por las subpoblaciones de linfocitos T cooperadores tipo 1 y tipo 2 (Th1 y Th2) dominante, estos subgrupos son caracterizados por diferentes citocinas liberadas después de su activación como son: la interleucina 4, 5, 13 (IL-4, IL-5, IL-13) en el caso de Th2. Las interleucinas 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ) en el caso de Th1. Los perros con dermatitis atópica al igual que los humanos atópicos, tienen un predominio de células Th2 con la consecuente disminución de la población celular Th1, ya que estas se regulan de manera recíproca a través de sus citocinas (Leung D.Y.M., 2000). Una alternativa de tratamiento de los pacientes con DA son las sustancias inmunomoduladoras, las cuales tienen la capacidad de regular la respuesta del sistema inmune, ya sea estimulándolo o suprimiéndolo. Los inmunomoduladores son fármacos que reaccionan a diferentes niveles de la respuesta inmune, corrigiendo deficiencias inmunitarias y aumentando la resistencia del organismo; se les atribuyen funciones importantes en las inmunodeficiencias de algunos tipos de infecciones virales, bacterianas, tratamiento del cáncer y tratamiento de las alergias (Lunn y Rush, 2004). Un inmunomodulador empleado ampliamente en el control de pacientes humanos con DA es el factor de transferencia derivado de leucocitos humanos (FT), por su modo de acción es posible distinguir dos actividades: la primera no es específica e incrementa las actividades del sistema inmunológico como un adyuvante, la segunda es específica y, como su nombre lo indica, solo aumenta la respuesta contra un antígeno determinado. Aunque la acción precisa del FT no se conoce exactamente, tiene un claro efecto modulador en enfermedades alérgicas a través de la inducción de niveles fisiológicos de IFN- γ (Estrada *et al.* 1993). El conocimiento actual de la acción del FT como inmunomodulador de la respuesta inmunitaria celular al inducir niveles de IFN- γ , nos ha motivado a su utilización en perros con dermatitis atópica. La literatura medica mundial reporta que los perros atópicos al igual que los humanos con DA muestran una disminución en los niveles de IFN- γ , por lo que consideramos factible obtener una mejoría clínica de estos pacientes al regular las condiciones inmunológicas con la administración del factor de transferencia derivado de leucocitos humanos.

3.- MARCO TEÓRICO

3.1.-Atopia

El término atopia es traducido del griego como “raro” o “inusual”, el concepto fue introducido por Coca y Cooke en el año de 1920, para describir una enfermedad en humanos que cursaba con signología respiratoria que afectaba a sujetos en cierta época del año, principalmente en primavera, y se le denominaba como la “Fiebre del heno” (Coca y Cooke., 1923). Los autores antes mencionados notaron que ésta condición estaba asociada con un anticuerpo reagínico, el cual era termoestable y podía transferirse a individuos normales mediante la prueba Prausnitz-Kustner (Prausnitz y Kustner., 1921). En 1966 Ishizaka y colaboradores determinaron que el anticuerpo reagínico pertenecía a una clase no descrita, a la que estos autores llamaron inmunoglobulina E (IgE) (Ishizaka et al., 1966).

La primera documentación de atopia en perros fue en 1941 por el alergólogo humano Whittich, quien diagnosticó y trató a un perro que sufría de la “fiebre del heno”. La identificación y descripción de la IgE canina fue reportada en 1973 con características similares a la reportada en humanos (Halliwell et al., 1972).

Existe una diferencia crucial en la producción de IgE entre los individuos atópicos y los normales: los primeros producen grandes cantidades de IgE contra determinados antígenos, mientras que los segundos generalmente sintetizan otros isotipos de inmunoglobulinas (Ig) como la IgM la IgG y solo pequeñas cantidades de IgE (Abbas et al., 1999).

La atopia tiene un origen genético (Martin et al., 2002). Algunos de las características codificadas por los genes en individuos atópicos son: la expresión anormal del gen que codifica IL-4 (Chan et al., 1996), mutaciones en el receptor para IL-12 (Matsui et al., 1999), polimorfismo en la subunidad beta del receptor de alta afinidad para IgE (Cox et al., 1998) y variaciones genéticas en las enzimas de los mastocitos (Mao *et al.*, 1996). Un solo factor o locus no explica la existencia del paciente con atopia sin embargo la carga genética es necesaria para la presentación de esta enfermedad (Chan et al., 1996).

La IgE de estos humanos y perros se une a diversas sustancias, conocidas en general como alérgenos. Algunos ejemplos de estos son: los aeroalérgenos (alérgenos que se encuentran suspendidos en el aire) pólenes, esporas de hongos, esqueletos de ácaros, etc. y los del trofoalérgenos (alérgenos del alimento) carne de res, pollo, pescado, etc. (Olivry et al., 1997). Los aeroalergénos se relacionan en la mayoría de los casos con manifestaciones clínicas alérgicas clásicas: rinitis, conjuntivitis, asma y dermatitis atópica.

El paciente se sensibiliza después de exposiciones repetitivas al alérgeno hasta desarrollar los síntomas clínicos de la respuesta alérgica (Larenas et al., 2008). La atopia en perros puede ser descrita como una dermatitis prurítica, con herencia familiar, lesiones distribuidas predominantemente en zona facial y ventral, a menudo presentándose con eritema, pero con el tiempo desarrollan cambios crónicos favorecidos por el auto-traumatismo por la comezón. Algunos perros presentan signos clínicos

compatibles con la “fiebre del heno”, enrojecimiento de la región nasal y ocular con o sin dermatitis (Halliwell., 2012).

Se mencionan otras posibilidades de generación de la atopia, como es el caso de la hipótesis de la higiene, en la cual se propone que en lugares del mundo donde la limpieza es excesiva el contacto de antígenos con las células Th1 no es realizado por lo que la expresión de poblaciones de linfocitos Th2 es favorecida, ya que estos últimos predominan al momento del nacimiento (Novak., et al. 2002). Es importante mencionar que la atopia es una enfermedad común en la práctica clínica de pequeñas especies (Picco et al., 2008).

3.2.-Dermatitis atópica (DA)

La dermatitis atópica comparte muchas similitudes entre los humanos y los perros, tanto en signología clínica como en su patogénesis (Marsella y Olivry., 2003). La DA en humanos o eczema atópico es definida como una enfermedad genética, frecuente, altamente prurítica y crónica (Rothe y Grant-Kels., 1996), típicamente manifestada con ronchas (Wollenberg y Maximiliane., 2012). A menudo ocurre dentro del primer año de vida afectando a niños y adultos (Brandt y Sivaprasad., 2011).

La DA es considerada como una expresión de la enfermedad alérgica basada en la constitución atópica, la cual se manifiesta a través de la piel en respuesta a sustancias del medio ambiente, que favorecen la generación de IgE específica. Aparte de los alérgenos en los humanos existen otros factores que pueden provocar estas manifestaciones clínicas, como son: organismos microbianos, stress, hormonas sexuales, sustancias irritantes y el clima, conocidos todos estos como factores intrínsecos (Morren et al., 1994; Werfel y Kapp., 1998).

La DA es caracterizada por una sensibilización de la IgE a alérgenos en su mayoría ambientales. Las interacciones genes-medio ambiente permiten el desarrollo de la DA y esta interacción es pobremente entendida. Dos hipótesis se postulan para tratar de explicar la patogénesis de la dermatitis atópica (Bieber., 2008).

La primera es la llamada hipótesis de “adentro hacia afuera”; sugiere que el defecto inmunológico predispone a atopia y la IgE mediará la sensibilización resultando en la DA, mientras que la segunda hipótesis llamada de “afuera hacia adentro”, propone que la disrupción de la barrera cutánea, ya sea como resultado de un defecto genético intrínseco de la formación de la barrera epidérmica cutánea o como resultado de alteraciones medio ambientales, podría permitir la sensibilización y consecuente enfermedad atópica (Bieber., 2009). La existencia propuesta de una forma de DA intrínseca no asociada con la IgE contradice la definición clásica de atopia y se debe referir de mejor forma como “eczema no atópico” (Tokura., 2010).

La dermatitis atópica en perros tiene predilección de herencia significativa en las razas golden retriever, cobrador de Labrador, West Highland White terrier, shar-pei, bull terrier, Bichon Frisé, terrier tibetano, Espringer Ingles, Boxer, bulldog Frances, Dalmata, Vizsla y Basset hound (Zur et al., 1992; Picco et al., 2008). Los perros con DA comienzan a desarrollar signología clínica en su juventud, con un 78% a los tres

años y un 16% menores a un año, es raro que perros de 7 años de edad comiencen con signología clínica (Halliwell., 2011).

La DA es una de las enfermedades pruríticas más comunes (Scott et al., 2001; DeBoer., 2004), los perros con DA desarrollan comezón severa y lesiones de piel, mostrando eritema, hiperpigmentación y liquenificación, así como pérdida de pelo. Estas lesiones se ubican principalmente en abdomen ventral, porción medial de muslos y axilas (Maeda et al., 2004).

La DA a sido definida por la International Task Force on Canine Atopic Dermatitis como: una enfermedad inflamatoria y prurítica dermatológica con predisposición genética, con características clínicas asociadas con anticuerpos de la clase IgE generados más comúnmente contra alérgenos del medio ambiente (Alliwell., 2006).

En la dermatología veterinaria, se han descrito perros con signos clínicos de dermatitis atópica, en los cuales no se pudo demostrar la IgE alérgeno específica, a estos grupo de perros se les designo con el término “dermatitis parecida a la atopia” (Favrot et al., 2009) Se cree que estos perros pudieran estar reaccionando a los factores intrínsecos reportados en humanos (Halliwell., 2012).

3.3.-Incidencia y prevalencia de la dermatitis atópica

La dermatitis atópica en humanos afecta a más del 20% de la población infantil mundial y en adultos la prevalencia de la DA ha sido estimada entre un 2 al 9% (Guttman-Yassky et al., 2011; Brandt y Sivaprasad., 2011). La prevalencia en la población canina en general se reporta en un 15% (Chamberlain., 1974). Más recientemente otros investigadores la estimaron entre un 3-15% (Reedy et al., 1997) y en alrededor del 10% (Scott et al., 2001).

En cuanto a la prevalencia de la DAC, en un estudio se examinaron 31,484 perros por veterinarios en 52 veterinarias privadas en los Estados Unidos, se obtuvo una incidencia del 8.7% diagnosticado con DA (Lund et al., 1999). En otros estudios se han estimado hasta el 30% de prevalencia (Nesbit., 1978). Halliwell y Schwartzman reportaron 3.3% (Halliwell y Schwartzman., 1971), 8% (Scott., 1981) y 12.7% (Scott y Paradis., 1990). Otros reportes señalan a la DA como la segunda causa más común de prurito, solo después de la alergia a la picadura de pulga (Reedy et al., 1997; Scott et al., 2001).

En contraste, reportes de la universidad de Canadá, en donde veterinarios privados que radican en Francia, refieren una frecuencia de presentación de la DA del 91.1% de 449 perros evaluados, concluyendo que la DA es de dos a tres veces más común que la alergia a la picadura de pulga, siendo la DA la principal causa de prurito (Saridomichelakis et al., 1999; Scott y Paradis., 1990; Carlotti y Costargent., 1994). Se hace notar que los datos reportados en este trabajo son variables debido probablemente a la región geográfica, metodología del estudio, tipo de práctica veterinaria, población de estudio y criterios para el establecimiento del diagnóstico de la dermatitis atópica (Hillier y Griffin., 2001).

Cabe mencionar que en la ciudad de México no se tienen estudios similares, por lo que se carece de información del impacto real de la enfermedad. En un estudio piloto de 30 días, realizado en el Hospital veterinario de Especialidades de la UNAM campo CU, encontramos que 7 de cada 10 pacientes que acuden a la consulta dermatológica son diagnosticados con DA (70%) (Acevedo y Mejía. datos sin publicar).

3.4.-Inmunopatología

En los humanos el término dermatitis alérgica inhalante, fue usado de manera común en los años 80s implicando que la ruta de acceso de los alérgenos en los pacientes atópicos es la respiratoria, y se creía que en los perros con DA sucedía lo mismo. Pacientes humanos con DA también presentan desperfectos en la barrera cutánea, lo que permiten que proteínas exógenas penetren en la epidermis.

Evidencia a favor de la vía percutánea como ruta de entrada en los perros se derivó del trabajo de Olivry, quien mostró que la piel de los perros con DA tenía una proliferación focal de células de Langerhans y estas células estaban recubiertas de anticuerpos de la clase IgE (Olivry et al., 1996). Marsella empleando una IgE producida de beagles con DA, proporcionó evidencia directa de que la mayor ruta de acceso de los alérgenos es la percutánea, aunque también la vía oral y respiratoria son importantes y exacerban los cuadros clínicos (Marsella y Lopez., 2007; Olivry et al., 1997).

Las proteínas aéreas (ácaros, cucarachas, pólenes, caspa de animales) en el paciente con DA tienen la habilidad de penetrar dentro de la epidermis y empeorar la enfermedad a través de tres mecanismos: actividad proteolítica inherente, activación del receptor-2 de la proteínasa activada (PAR-2) y la unión a IgE, mecanismos que incrementan la inflamación (Hostetler et al., 2010).

En el primer mecanismo, las proteínas aéreas producidas por los ácaros del polvo y cucarachas tienen una actividad proteolítica en la piel que puede contribuir a la discapacidad cutánea y retraso en la recuperación de los pacientes con DA (Jeong et al., 2008; Bussmann et al., 2006). Las proteínas de los ácaros de polvo consisten en proteasas serina cisteína, estas alteran las uniones epiteliales, degranulan eosinófilos y activan queratinocitos, causando un incremento en la producción de IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF) (Bussmann et al., 2006).

Esos efectos contribuyen a la discapacidad de la barrera cutánea e incrementan la inflamación local. Estas proteasas exógenas alteran el equilibrio natural de la piel entre proteasas endógenas e inhibidores endógenos de proteasas que conduce a un retraso en la recuperación del estrato corneo. Alteraciones en la función de la barrera permite que proteínas aéreas, microbios y otros irritantes tengan fácil acceso dentro de la epidermis donde estas proteínas pueden interactuar con las células locales del sistema inmune y comenzar reacciones de hipersensibilidad tipo I y reacciones de hipersensibilidad tipo II comunes en estos pacientes (Boralevi et al., 2008).

El segundo mecanismo a través del cual las proteínas aéreas exacerban la DA es mediante la activación directa del receptor PAR-2 en los queratinocitos epidérmicos y las fibras nerviosas desmielinizadas situadas en la dermis. El PAR-2 es crucial para la transmisión neural de la sensación de rascado, mantenimiento del ion gradiente de

calcio, recuperación de la barrera cutánea, aunque el mecanismo exacto todavía no es conocido (Steinhoff et al., 2003).

El tercer mecanismo es el clásico mediado por la IgE, en el cual los alérgenos se unen a los anticuerpos específicos para estos, al mismo tiempo que estos anticuerpos están depositados en células de Langerhans y mastocitos sirviendo como receptores que al momento de ser estimulados inician el proceso inflamatorio en la piel.

Los queratinocitos además de expresar el receptor PAR-2, es una fuente de sustancias que pueden aumentar la respuesta inflamatoria. Cuando los queratinocitos se activan debido a trauma, luz ultravioleta, irritantes u otra causa de inflamación cutánea, liberan más de 30 diferentes citocinas (Uchi et al., 2000). Estas citocinas no solo reclutan células inflamatorias en la piel, si no que también activan a las células presentadoras de antígenos (APCs) y favorecen su migración.

Los queratinocitos activados también liberan péptidos antimicrobianos como son β -defensinas y cateclinas, favorece la secreción del factor estimulante de colonias granulocito macrófago (MG-CSF), IL-1 y el TNF- α . Por lo que parte de la patogénesis de la DA canina podría ser defectos intrínsecos de las mismas células epidérmicas (Pastore et al., 2000).

Las proteínas aéreas pueden unirse a anticuerpos IgE específicos e iniciar la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios, resultando en daño al tejido. Además la IgE media la liberación de histamina de mastocitos exacerbando el ciclo del comezón-rascado con lo que la DA empeora.

La piel de los pacientes con DA tienen un número incrementado de células de Langerhans que expresan el receptor de alta afinidad para IgE (Fc ϵ RI) comparado con los sujetos sanos. En humanos las células dendríticas (CD), unen IgE ya que poseen receptores de alta afinidad para la IgE (Fc ϵ RI), esto ayuda a unir con mayor probabilidad alérgenos y montar una respuesta más específica al activar células T o células T de memoria (Martin., 2002).

En perros al igual que en humanos la IgE se une a células presentadoras de antígeno de la superficie cutánea, también llamadas células dendríticas o células de Langerhans, que pertenecen al linaje monocito macrófago, con la función de capturar y procesar antígenos extraños y presentárselos al sistema inmune mediante con lo cual se inicia la respuesta inmunológica. Las APCs en perros que expresan la IgE en su superficie facilitan la respuesta inmunológica hacia la producción de más IgE, y se ha visto que esta expresión de IgE en su superficie está correlacionada con los niveles de la IgE sérica (Olivry et al., 2001; Olivry et al., 1996).

Las APCs migran a través de los queratinocitos epidérmicos y al encontrarse con un antígeno lo toman y lo procesan transfiriendo los epítopes a su superficie, posteriormente las APCs migran a los linfonodos locales y presentan los “antígenos” ahora procesados y expresados en forma de epítopes, directamente a los linfocitos T.

La activación de los linfocitos Th1 en una respuesta normal resulta en la liberación de citocinas como son interleucina 12 (IL-12) (Abbas et al., 1996; Koning et

al., 1997), el interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 2 (IL-2) las cuales actúan promoviendo la producción de IgG.

En los perros con DA los linfocitos Th2 son activados y producen citocinas como son IL 3, IL4, IL5, IL13 entre otras, estas favorecen el reclutamiento de eosinófilos dentro del sitio de inflamación e inducen un cambio de clase Ig en los linfocitos resultando en la producción de IgE en mayor proporción con respecto a la IgG, esta IgE se depositará en células como son los basófilos y mastocitos (Nuttall., et al. 2002).

Los mastocitos son una fuente muy importante de mediadores inflamatorios además de la histamina. Cuando los mastocitos son activados mediante la estimulación de las IgE pegadas a su superficie, liberan una gran cantidad de sustancias proinflamatorias contenidas en sus gránulos y en la formación de “novo” a través de su membrana celular. Como mediadores liberados y producidos tenemos: histamina, heparina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicinina, triptasa, quimasas y muchas otras.

Los mastocitos activados son una fuente importante de citocinas dentro de las cuales se incluyen la IL-4 y la IL-5 que reclutan células inflamatorias al área local, comenzando este proceso entre 6 y 12 horas después de su activación. Las células inflamatorias infiltradas persisten varios días después, esta infiltración duradera es llamada fase de respuesta tardía, la cual es parte de la cascada inflamatoria que mantiene la piel hinchada y contribuye con cambios crónicos de la piel de pacientes con DA (Campbell y Kirlwood, 1993; Chamlin et al., 2002, Olivry et al., 2001).

En seres humanos con dermatitis atópica aguda en las lesiones de la piel las células predominantes implicadas son los linfocitos T cooperadores clase dos (Th2), mientras que en las lesiones crónicas las célula predominante son los linfocitos T cooperadores clase uno (Th1) y mezclas de la expresión de ambas clases de células y sus citocinas (Jin et al., 2009; Tamura et al., 2004; Thomson et al., 1993; van der Heijden et al., 1991; van Reijssen et al., 1992; Neumann et al., 1996; Koning et al., 1997).

Los perros con DA manifiestan una fase aguda o temprana en donde las lesiones son asociadas a una respuesta predominante Th2, la cual cambia en la fase crónica o tardía siendo importante la respuesta Th1 (Sclotter et al., 2011). En un estudio donde se utilizaron las pruebas de parches en perros beagles con DA, fue posible separar la fase aguda y la fase crónica. En el caso de las citocinas producidas por los linfocitos Th2, la IL-6 y IL-13 se elevó significativamente a las 24 horas y la IL-4 se incrementó a las 6 a 24 horas y un aumento gradual de la IL-18 a las 96 horas (Marsella et al., 2006).

Las citocinas que producen las células Th2 al ser activadas por enfermedades parasitarias o alérgicas son la IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13 dirigen parte de la inmunidad humoral y la producción de IgE, la cual es la característica inmunológica más importante para la atopia (Romagnani et al., 1997). Estudios en la piel de perros con DA se ha observado que expresan un incremento de RNA mensajero que codifica IL4 y tienen niveles bajos del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Tizard, I. R. 2000).

Estudios inmunohistoquímicos en los perros con DA mostraron un infiltrado celular compuesto por: mastocitos, células dendríticas presentadoras de antígenos, linfocitos T gamma/delta ($\gamma\delta$) linfocitos T alfa/beta ($\alpha\beta$), linfocitos T citotóxicos, un bajo número de eosinófilos y neutrófilos y raros linfocitos B (Marsella y Lopez., 2007). Estudios en humanos, ratones y perros, mostraron que la IL-4 es un marcador para los pacientes con dermatitis atópica (Olivry et al., 1999).

En humanos y perros atópicos los niveles de IL-4 mensajero, se encuentran significativamente más altos en perros atópicos comparados con los perros sanos (Leung., 2000; Nuttall., 2002). Como ya mencionamos la interleucina 4 es una citocina producida por las células T cooperadoras tipo 2 (Th2), mastocitos y basófilos (Paul., 1991; Gessner et al., 2005), esta citocina juega un papel central en la respuesta inmune a parásitos y en la atopia.

IL-4 dirige la diferenciación de las células T vírgenes en células Th2 y regula el cambio de isotipo de inmunoglobulinas en las células B, favoreciendo la producción de IgE (Lauber et al., 2010). La presencia de citocinas del perfil Th1 lesiones crónicas en los pacientes con dermatitis atópica crónica favorece la inflamación y disminuye la producción de citocinas antiinflamatorias como son: IL-10 y el TGF- β (Muraille y leo., 1999; Koulis y Robinson., 2000). En el año 2002 se tuvo el primer reporte que demostró en perros atópicos los niveles de TGF- β en piel se encuentran disminuidos comparados con los perros sanos y reafirmo su relevancia en la tolerancia a alérgenos del medio ambiente (Nuttall., 2002).

En los últimos 20 años la estructura y función de la IgE ha sido estudiada así como su mecanismo de regulación en humanos y se propone similitud en perros. En el paciente con DA la hipersensibilidad mediada por IgE representa uno de los componentes más importantes de la patogénesis (Olivry., et al 1997).

Otra célula con un papel actual preponderante en el control de la atopia son las células T reguladoras CD4+CD25+FoxP3 (Treg). Esto se demostró en estudios donde se realizó la inmunoterapia con polen y redujo significativamente los signos clínicos y otro estudio donde se utilizó el alérgeno Fel d1 y controló significativamente el asma, en ambos estudios se comprobó un incremento en la cantidad de Treg e incrementos de interleucina 10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en la piel de los sujetos de estudio (Kapsenberg et al., 2000).

En humanos se reportó que la quimiocina activada-regulada por el timo (TARC/CCL17) es altamente expresada en la piel lesionada de individuos atópicos (Vestergaard et al., 2000; Shibata et al., 2008). De acuerdo con varios estudios en perros atópicos el receptor 4 para quimiocina CC (CCR4), juega un papel importante en la movilización de células T al sitio de lesión después de la inducción por el timo y la activación-regulación del ligando para quimiocina CC (TARC/CCL17) (Maeda et al., 2004). Con lo que CCL17 y su receptor CCR4 son los primeros en expresarse en zonas de la piel afectadas en perros atópicos. CCR4 es preferencialmente expresado en células Th2 (Simpson et al., 2009; Maeda et al., 2005).

Estas quimiocinas son producidas principalmente por los queratinocitos en respuesta a citocinas inflamatorias como: IL-1 β , IFN- γ y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Con lo que se explica el importante rol de estas quimiocinas en la

migración de los linfocitos Th2 el cual presenta selectivamente el receptor para estas quimiocinas (CCR4) (Maeda et al., 2002; Maeda et al., 2005).

La relación inmunológica de la atopia con la autoinmunidad está reportada en humanos, en donde fueron descritos los autoantígenos IgE reactivos. Estos representan principalmente proteínas conservadas evolutivamente tales como: profilina, proteína que liga actina, albumina sérica, manganeso superóxido dismutasa y proteínas ribosomales (Valenta et al., 1963; Fedorov et al., 1997; Cramer., 1996; Mayer et al., 1999; Patterson et al., 1986; Spitzauer et al., 1994; Schmid-Grendelmeier et al., 2005). Estos autoantígenos muestran similitudes estructurales con alérgenos exógenos, y se han detectado reacciones cruzadas IgE específica (Chapman et al., 2007).

Otro grupo de autoantígenos reportado son los Hom s, de los cuales hay 5 descritos. El Hom s 1 se encontró idéntico al antígeno tumoral, el Hom s 2 corresponde con la alfa cadena del complejo asociado al polipéptido naciente, el cual está relacionado con proteínas de biosíntesis ribosomal, Hom s 3 es idéntico a la proteína oncogén 7B del linfoma de células B, Hom s 4 es una proteína que liga calcio y el Hom s 5 es una citoqueratina tipo II (Natter, S et al., 1996; Valenta et al., 1998, Aichberger et al., 2005).

El sistema inmune innato cutáneo juega un rol prioritario en la defensa de la piel y mucosas de los mamíferos, siendo este la primera línea de control inmunológico. Los péptidos catiónicos como las beta (β) defensinas y las cateclinas son importantes moléculas efectoras del sistema innato y son conocidos como péptidos antimicrobianos. Estos son capaces de matar patógenos mediante la interacción de sus componentes aniónicos y la membrana del microorganismo (Dhople et al., 2006; Hirsch et al., 2008).

En humanos atópicos están identificadas deficiencias en la expresión genética de tres β -defensinas; la hBD1, hBD2 y la hBD3 (Gambichler et al., 2006; Gambichler et al., 2008; Howell et al., 2006; Howell et al., 2005). Además que la secreción de hBD3 por parte del queratinocito hacia la superficie de la piel es ineficiente debido al efecto supresor de las citocinas producidas por las células Th2 (IL-4 y IL-13) (Howell et al., 2006; Kisich et al., 2008; Nomura et al., 2003).

Las altas frecuencias de infecciones con *Staphylococcus pseudo intermedius* y *Malassezia pachydermatis* en los perros atópicos indican defectos en los péptidos mencionados, estudios realizados por Catharina y colaboradores en donde se evaluaron 16 β -defensinas, encontraron que los perros atópicos del estudio poseen una familia de 43 β -defensinas, y que la expresión de CBD 103 se encontró disminuida con lo que la similitud con lo reportado en humanos refuerza la gran relación de la enfermedad en ambas especies (Catharina et al., 2009).

En general es bien aceptada la hipótesis de la Inmunopatología de la DA en perros como sigue: la entrada inicial del alérgeno a través de la barrera cutánea defectuosa o dañada, resulta en la activación de las células del sistema inmune innato residente, principalmente las células de Langerhans (Akdis et al., 2006). Las células de Langerhans funcionan como presentadoras de antígenos y activan a la respuesta inmune adaptativa, en este caso activando a los linfocitos Th2 con la consecuente producción de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31).

Las citocinas producidas por los Th2 crea un microambiente que perpetúa la disfunción de la barrera cutánea y promueve la producción de IgE alérgico específica, esta se une a células como son los mastocitos y los basófilos a través del receptor FcE (Leung., 2004). Durante las siguientes exposiciones a los alérgenos, esa IgE anclada a los receptores FcE, provoca la liberación de sustancias variadas como son: histamina, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas (Muller y Kirk, 2002). Estas sustancias pueden activar y polarizar linfocitos T hacia el fenotipo Th2, causar vasodilatación y reclutamiento de células del sistema inmune hacia la piel, las cuales perpetúan el ciclo de rascado e inflamación.

La respuesta de linfocitos Th1 puede también ser vista dentro de la piel, particularmente en su fase crónica, donde citocinas como el IFN- γ y el TNF- α pueden ser encontradas. Estas citocinas pueden estar presentes debido al incremento de la susceptibilidad a infecciones, común en pacientes con DA, o posiblemente debido al intento de contrarrestar el efecto de la citocinas Th2, y que estas se regulan negativamente (DeBoer., 2004).

Trabajos de varios grupos mostraron y reforzaron que en perros existe un desbalance Th1-Th2, la polarización hacia una respuesta Th2 está presente en perros atópicos (Olivry et al., 1999; Nuttall et al., 2002; Schlotter et al., 2011) (Fig 1).

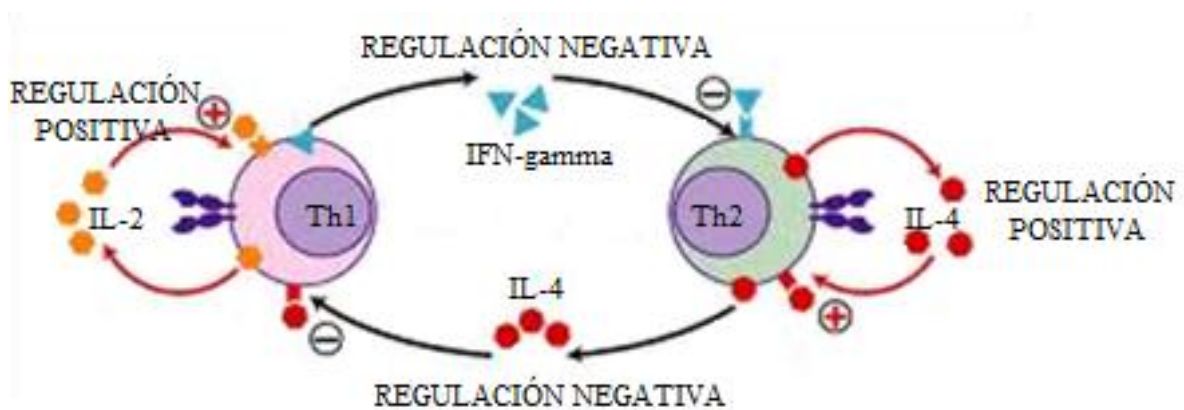


Fig. 1. Regulación de la respuesta inmunológica a través de citocinas de linfocitos Th1 y Th2 (Modificado de Expert Reviews in Molecular Medicine 2000. Cambridge University Press).

3.5.-Signología clínica de la DA

En el año de 1960 investigaciones realizadas por el médico humano Roy Patterson en donde desarrolló y trabajo una colonia de perros atópicos, los cuales a través de exposiciones repetidas a polen de ambrosia logró que manifestarán signos clínicos de rinitis alérgica y al exponerlos a altas concentraciones de alérgenos desarrollaban asma. Así mismo observó que estos perros también mostraban signos dermatológicos análogos a la dermatitis atópica en humanos (Patterson et al., 1962).

En humanos el prurito es el signo clínico más importante en la dermatitis atópica y esta implicado en la disminución de la calidad de vida del paciente. En perros el signo clínico cardinal de la DA también es el prurito. La distribución de la comezón es predominantemente ventral y facial.

Típicamente las superficies flexoras de las extremidades están involucradas. La distribución del cuadro dermatológico prurítico es en parte reflejo de la vía de entrada del alérgeno. La comezón en las orejas por inflamación (otitis) es muy común y probablemente afecte en todos los pacientes con DA en algún punto de la enfermedad. En ocasiones puede ser unilateral, afecta la cara interior de la oreja y el canal vertical, cuando el canal horizontal es observado, puede estar afectado y en algunos casos parecer normal. En algunos cuadros de dermatitis atópica canina la comezón de las orejas es el único signo clínico (Whilhelm et al., 2010).

Con respecto al involucramiento de otros sistemas; el asma es raro, sin embargo algunos animales desarrollan signos parecidos a la “fiebre del heno” y algunas publicaciones han subrayado la importancia de la conjuntivitis alérgica y las rinitis alérgica (Lourenco-Martins et al., 2011).

La etiología del prurito en humanos y perros con DA no es completamente entendida, sin embargo varios mediadores endógenos como son: neuropéptidos, neurotransmisores, proteinasas, derivados del ácido araquidónico y citocinas han sido implicadas en su generación (Stander et al., 2002). Los mediadores de nervios periféricos y centrales son importantes en la etiología del prurito, específicamente histamina sustancia P, neurotropinas, prostanoïdes y citocinas son mediadores periféricos del prurito.

En humanos las citocinas tiene la capacidad de inducir comezón como son: la IL-2 (Chi et al., 2001) y la IL-31 (IL-31), la cual fue relacionada con la patogénesis del prurito en varias enfermedades dermatológicas crónicas. El RNA mensajero de IL-31 y la proteína de expresión, es restringida en gran parte a las células T, particularmente los linfocitos piel-residentes Th2 de memoria (Bilsborough et al., 2006). La IL-31 es asociada con la expresión de la IL-4 e IL-13 en pacientes con severa comezón por DA (Song Kim et al., 2011).

En perros con DA la identificación de los mediadores específicos que generan la comezón tienen ciertas implicaciones que dificultan su papel en la DA (Halliwell., 20012). Los niveles de histamina reportados en algunos estudios en perros con DA han sido elevados por lo que se considera como un mediador de esta condición, existen otros reportes que contradicen su importancia como mediador, por lo que no es clara aún su participación (Baumer et al., 2011). Otros mediadores propuestos son las proteasas y leucotrienos derivados del mastocito, los cuales son importantes en la generación de la comezón (Keitzman., 1990).

La gran cantidad de citocinas derivadas de queratinocitos, linfocitos T, macrófagos, células dendríticas, y otras células infiltradas en la piel del perro atópico, generan un medio ambiente proinflamatorio y por consiguiente mediador del prurito. En perros se ha puesto de relieve la importancia en el prurito generado en la DA, por la IL-31 correlacionándola con el nivel de comezón y de IgE (Kim et al., 2011).

Por último el posible rol del eje neuro-inmunológico es otra hipótesis planteada en perros, en donde los neuropéptidos y neurotropinas pueden tener un papel en la generación de la comezón (Halliwell., 2011). Elevada cantidad de citocinas Th2 pueden ser encontradas en perros atópicos, y su potencial para comunicarse con el sistema nervioso periférico es un concepto interesante de considerar. Varias citocinas Th2 han

sido asociadas con el prurito, basado en fenotipos de ratones transgénicos, donde IL-3, IL-13 o IL-31 se encuentra sobreexpresada, evidencia que se ha confirmado en perros (Brandt y Sivaprasad., 2011; Oyoshi et al., 2009).

3.6.-Lesiones dermatológicas en la DA

En seres humanos los patrones más comunes de lesiones dermatológicas están distribuidos en cabeza, cuello, superficies flexoras de extremidades. Las lesiones tempranas incluyen eritema y piel seca. Las lesiones complicadas por rascado incluyen liquenificación y escoraciones, una variedad de lesiones pueden ser vistas pero no son típicas (Leung, 2000).

La lesión dermatológica característica en perros es el eritema (Fig 2), el cual obedece al proceso inflamatorio secundario a la respuesta inmunológica, posteriormente se observan maculas eritematosas y pápulas. A través del tiempo los perros con DA presentan evidencia de autotraumatismo por comezón, pérdida de pelo, desarrollo de seborrea, puede haber áreas de hiperpigmentación, liquenificación y formación de costras, distribuidas en superficies flexoras de las patas delanteras (Griffin y DeBoer, 2001). Alguna literatura reporta que las erupciones papulares eritematosas son signos primarios de la DA (Griffin, 1993).

Lesiones secundarias son comúnmente reportadas en DA canina y son reflejo del prurito crónico y autotraumatismo, inflamación crónica y de infecciones secundarias. Estas lesiones son: hiperpigmentación, excoriación, alopecia autoinducida (Scott et al., 2001). Dermatitis húmeda, nódulos pruríticos son también reportados, así como seborrea en el 12-23% de los pacientes (Scott et al., 1995; Griffin y DeBoer, 2001).

Figura 1. Eritema en superficies flexoras de miembros torácicos.



3.7.-Defectos de la barrera cutánea

En humanos y perros la zona más exterior de la piel, la epidermis, está compuesta por 4 capas: la basal donde proliferan los queratinocitos, la espinosa, la granular y el estrato córneo, formando una estructura de “ladrillo y mortero” comprendiendo una densa capa de corneocitos resultado de la diferenciación de los queratinocitos de capas inferiores. Los queratinocitos tienen uniones estrechas, que restringen el paso de moléculas largas o grandes, o patógenos a través de la piel.

Las uniones estrechas están formadas por proteínas transmembranales las cuales funcionan como andamiaje. Existe una gran cantidad de evidencia que demuestra la importancia de la integridad de la barrera cutánea y su disfunción se relaciona con la severidad de la DA en humanos y perros (De Benedetto et al., 2009; Halliwell., 2011). En los perros con DA, se identificó anomalías en los genes estructurales de la proteína estructural filagrina, al igual que reportes en humanos con DA (Palmer et al., 2006; Marsella et al., 2009; Chervet et al., 2009).

La pérdida transepidérmica de agua también es uno de los defectos descritos en perros atópicos (Hightower et al., 2008). Las ceramidas juegan un papel mayor en el mantenimiento de la función de hidratación en la barrera cutánea tanto de humanos como de perros. Las ceramidas están reducidas en la piel lesionada y no lesionada de humanos y perros atópicos, las tres clases de ceramidas reducidas en humanos con DA son las mismas que en perros (Yoon et al., 2011).

Las bacterias que colonizan constantemente la piel de los perros atópicos producen ceraminidas, las cuales disminuyen los niveles de ceramidas. En estudios recientes donde se evaluó la superficie lipídica de la piel, en perros sanos y perros atópicos, en estos últimos difieren en su cantidad de lípidos. Los niveles de ceramidas del 1 al 9 fueron significativamente menores cuando se compararon con los niveles de colesterol. Los cambios en los niveles de ceramidas principalmente la 1, tiene una significancia especial, ya que se considera importante para el montaje intercelular del lípido lamelar (Reiter et al., 2009; Wertz., 1992).

Las esfingosinas también se encuentran disminuidas, de manera más específica la esfingosina-1-fosfato (Baumer et al., 2001). Cambios estructurales de piel están también reportados, específicamente agrandamientos en los espacios intracelulares debido a que las lamelas no están organizadas, los lípidos están reducidos en su cantidad y retraso en la liberación de los cuerpos lamelares y de sus lípidos (Inman et al., 2001).

3.8.-Infecciones secundarias.

Las infecciones por bacterias en especial por *Staphylococcus pseudo intermedius* son persistentes y recurrentes en humanos y perros con DA. Esas infecciones secundarias son un importante cofactor en la patogénesis de la dermatitis atópica. En humanos las exotoxinas del *staphylococcus* funcionan como super antígenos, con lo que inducen y mantienen la respuesta alérgica y la perpetuidad de la comezón.

En perros estas bacterias contribuyen al prurito de manera importante a través de la generación de IgE contra sus antígenos, posteriormente esta IgE *staphylococcus* específica sensibiliza a las células cebadas y en una segunda exposición las células degranulan (Hofer et al., 1999). Las infecciones bacterianas pueden provocar del 50 al 90% de los signos clínicos en algunas personas y perros con DA, por lo que la detección de las infecciones y su tratamiento son cruciales para el control de la DA (Leyden y Kligman, 1977).

La dermatitis por levaduras del genero *malassezia* ha sido reconocida como un factor complicante para la DA, ya que la presencia de IgE en contra de levaduras está bien documentada en humanos y perros. La cantidad de levaduras no se relaciona con la severidad de la comezón, y encontrar solo una es justificativo de tratar. Algunos pacientes con DA tienen del 50 al 90% de reducción de signos clínicos, principalmente la comezón al tratar las levaduras presentes en la piel del perro con DA (DeBoer, 2004)

3.9.-Diagnóstico de la DA.

En humanos el mejor método para identificar pacientes con dermatitis atópica es a través de una historia completa y examinación física. En 1980 Hanifin y Rajka publicaron una serie de criterios clínicos para el diagnóstico de la DA en humanos y en 1994 Williams y colaboradores publicaron un grupo de criterios reducidos en comparación con los publicados en 1980 (Hanifin y Rajka, 1980; Williams et al., 1994). El factor más confiable incluye la historia de la exacerbación de la DA después de la exposición a proteínas aéreas, distribución de eczema pos exposición, presencia de DA refractaria y asma concurrente (Hostetler., 2010).

En perros al igual que en humanos el diagnóstico de la DA es completamente clínico. El primer artículo que sugirió de manera específica criterios para ayudar al diagnóstico de la DA en perros fue el de Willemse y colaboradores (Willemse et al., 1986), posteriormente Prélaud y colaboradores propusieron algunas modificaciones (Prélaud et al., 1998), y de manera reciente una revisión de los criterios basado en un número menor de observaciones fue desarrollado por Favrot y colaboradores (Favrot et al., 2010) (Tabla 1).

El diagnóstico serológico, únicamente se realiza si se quiere realizar la desensibilización alérgica específica. La prueba de detección de IgE específica puede realizarse en perros cuando se tiene cantidades altas de IgE en sangre. Si el suero del paciente tiene cantidades suficientes de IgE alérgica específica, al momento de enfrentarla contra una mezcla de alérgenos, esta IgE puede ser detectable en inmunoensayos (DeBoer, 2004).

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de la DA en humanos y perros.

| Dermatitis atópica en humanos | | Dermatitis atópica en perros | |
|---|---------------------------------------|---|--|
| Hanifin y Rajka (1980) | Williams et al. (1994) | Willemse (1986,1988) | Prélaud et al. (1998) |
| Prurito | Comezón | Prurito | Prurito sensible a corticosteroides |
| Inicio de los signos a edad temprana | Historia de afectación de flexuras | Distribución facial y /o digital o liquenificación de superficies flexoras de la articulación del carpo o tarso | Eritema de la pinna |
| Involucramiento facial y de flexuras | Historia de asma o “fiebre del heno” | Dermatitis crónica recurrente | Pododermatitis craneal bilateral |
| Liquenificación de flexuras | Piel seca generalizada | Historia familiar de atopia y o raza predispuesta | Queilitis |
| Cuadros crónicos de dermatitis | Inicio de comezón antes de los 2 años | Inicio de síntomas antes de los 3 años | Aparición de signos entre los 6 meses y 3 años |
| Historia familiar de atopia | Dermatitis de flexuras | Eritema facial y queilitis | |
| Xerosis | | Conjuntivitis bacteriana | |
| Suceptibilidad a infecciones cutáneas | | Pioderma superficial por staphylococos | |
| Dermatitis inespecífica de manos y pies | | Pruebas intradérmicas positivas | |
| Queilitis | | IgE sérica alérgica elevada | |
| Ictiosis palmar, queratosis | | IgG4 sérica alérgica elevada | |
| Pitiriasis alba | | | |

| | | | |
|------------------------------------|--|--|--|
| Eritema en pezón | | | |
| Dermografismo | | | |
| Cataratas anteriores subcapsulares | | | |
| Niveles de IgE elevados | | | |
| Pruebas intradérmicas positivas | | | |

(Modificado de DeBoer y Hillier, 2001).

Terapéutica de la DA.

Las drogas anti alérgicas pueden ser clasificadas dentro de dos categorías: las que previenen la degranulación de los mastocitos (ejemplo: cromoglicato) y aquellas que previenen los efectos vasoactivos y pruriginosos de la histamina liberada de los gránulos de los mastocitos (ejemplo: anti receptor H1), estas dos categorías pueden ser clasificadas como inhibidoras de la reacción alérgica inmediata.

En contraste, algunas drogas no previenen la liberación de mediadores preformados de los mastocitos, pero previenen su activación y la liberación de mediadores con efectos quimiotácticos (ejemplos: misoprostol, pentoxifilina, ciclosporina A, tacrolimus, glucocorticoides). Estos últimos, usualmente inhiben muchas células involucradas en la respuesta a alérgenos y son agrupados como inhibidoras de la fase alérgica tardía.

Es de notarse que las drogas con la mejor eficacia clínica (ejemplos: corticosteroides, ciclosporina A) inhiben ambas fases alérgicas, tanto temprana como tardía (Olivry y Sousa, 2001).

La terapia convencional conservadora incluye suplementos con antihistamínicos y ácidos grasos. El uso de los antagonistas del receptor H1 para bloquear el efecto de la histamina en la DA canina tiene un efecto limitado, además que las dosis y drogas fueron extrapoladas de medicina humana y pueden no ser óptimas para su empleo en animales. Por otro lado usar suplementos de ácidos grasos en un intento por interferir con la cascada del ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas y leucotrienos, en perros con DA tienen un mínimo efecto (DeBoer, 2004).

Glucocorticoides: están entre las drogas anti inflamatorias e inmunodepresoras más comúnmente usadas. Su mecanismo de acción no está completamente entendido, y deriva de una regulación positiva (trans-activación) y una regulación negativa (trans-represión) de genes de transcripción. El principal efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides es debido a la represión de genes de activación que intervienen con múltiples factores de transcripción (De Bosscher et al., 2000).

Por ejemplo: los glucocorticoides se unen al factor de transcripción AP-1 y NF- κ B, permitiendo la represión de la transcripción de múltiples genes que codifican citocinas, receptores para citocinas, proteínas quimiotácticas, enzimas pro-inflamatorias y moléculas de adhesión (Barnes., 1998). Una de las principales rutas mediante las cuales los glucocorticoides influyen en la respuesta inflamatoria es afectando la producción de

citocinas. En general suprimiendo la producción de IFN- γ , IL-2, IL3, IL4, IL-5, IL-6 e IL-13, sintetizadas por las células T.

Además suprimen la generación de muchas citocinas derivadas de monocitos, incluyendo al factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos, IL-1 β y el TNF- α . Muchos genes para quimiocinas son también inhibidos (Barnes, 1998).

Cohn reportó que los glucocorticoides afectan muy poco a los linfocitos B en comparación con los linfocitos T, estas drogas están reportadas que no influyen en la producción de anticuerpos (Cohn, 1997). En contraste los glucocorticoides están demostrado que induce la síntesis de IgE en linfocitos B (Jabara et al., 2001).

El receptor activado para glucocorticoides puede probablemente ligarse a su co-represor, pudiendo desacetilar histonas permitiendo que el DNA se enrolle con más fuerza a las histonas, con lo que aumenta la densidad de la cromatina y previene el acceso de los factores de transcripción a los sitios activos del DNA (Barnes, 1998). Evidencia reciente también sugiere que los glucocorticoides actúen directamente en la estructura de la cromatina.

Los glucocorticoides no solo actúan mediante la represión de la función de genes, si no que también pueden activar genes antiinflamatorios que traducen proteínas como: el inhibidor de la proteinasa secretado por leucocitos, la lipocortina-1 (annexin-1) y el receptor atagonista para IL-1 (Adcock e Ito, 2000). Entre otros efectos, la inducción de la lipocortina-1, causa inhibición de fosfolipasa A2. Esta enzima normalmente convierte fosfolípidos de membrana en araquidónico (AA). El AA es el precursor para el proceso de la cicloxigenasa y generación de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, y el proceso de la cicloxigenasa y generación de leucotrienos, con lo que los glucocorticoides son capaces de reducir la secreción de productos inflamatorios en ambos procesos (Adcock e Ito, 2000).

Los glucocorticoides también activan varias ribonucleasas con lo que pueden reducir la estabilidad del RNA mensajero, impactando por ejemplo en el RNA mensajero que codifica GM-CSF y en la enzima inducible cicloxigenasa (Olivry y Sousa, 2001). En humanos con DA los glucocorticoides tópicos, intralesionales o sistémicos corresponden al “estándar de atención” para esta enfermedad, establecido por la Academia Americana de Dermatología (Drake et al., 1992) y recomendaciones similares para su uso tópico ha sido echo por la Academia Americana de Alergia, Academia Americana de Asma e Inmunología, el Colegio Americano de Alergia y el Consejo Conjunto de Alergia, Asma e Inmunología (Leung et al., 1997).

Son recomendados los compuestos de glucocorticoides de media a alta potencia por breves periodos de tiempo (Drake et al., 1992; Leung et al., 1997; Sidbury y Hanifin, 2000), formulaciones de baja potencia pueden ser usados para la terapia de mantenimiento, compuestos de glucocorticoides potentes pueden ser usados alternativamente para reducir el riesgo de atrofia inducida por esteroides (Leung et al., 1997). Compuestos altamente potentes se sugieren para lesiones severas pero con un breve periodo de tiempo para su administración (Drake et al., 1992). La administración intralesional y sistémica debe ser reservada únicamente para los casos intratables, donde las administración tópica fallo.

En un meta análisis, se concluyó que hay evidencia razonable para recomendar los glucocorticoides en aplicación tópica como parte del tratamiento de la DA en humanos (Hoare et al., 2000). En perros la evaluación de la eficacia del tratamiento con glucocorticoides es escasa. Algunos estudios han evaluado el efecto de la administración tópica de hidrocortisona al 1% en shampoo, y no tuvo efecto en la reducción del prurito en un modelo que mimetizó la inflamación por IgE (Rivierre et al., 2000). En otro estudio se evaluó la eficacia de la triamcinolona al 0.015% en aplicación de spray, se encontró un efecto favorable en la comezón provocada por sustancia P, IgE monoclonal y morfina, pero sin efecto en la comezón originada por histamina (DeBoer y Cooley, 2000).

Los efectos adversos de dosis repetidas de glucocorticoides tópicos reportadas son: atrofia prominente, hialinización colagenosa dérmica e inclusive vesiculación subepidérmica (Kimura y Doi, 1999; Gross et al 1997).

Los glucocorticoides orales son utilizados ampliamente en el tratamiento de la DA en perros y hay pocos estudios controlados que reportan sus efectos benéficos. El primer estudio controlado donde se investigó los efectos de la prednisona, sola o en combinación con antihistamínicos realizado por Paradis y colaboradores, 21 perros con DA recibieron 0.4mg/kg/día por 7 días, de forma oral observándose una reducción del prurito del 57% (Paradis et al., 1991), otro estudio realizado por Ferrer y colaboradores, administraron en un grupo de 10 perros con DA 0.5mg/kg/cada 12 horas por 1 semana una vez al día, posteriormente cada 48 horas por 2 semanas reportando una reducción del prurito del 56% (Ferrer et al., 1999).

Los efectos secundarios documentados de manera frecuente con la administración de glucocorticoides orales son principalmente hiperadrenocorticismos, poliuria, polidipsia, alopecia, polifagia y obesidad, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, infecciones microbianas, estas últimas poniendo en riesgo la vida del paciente y de manera inevitable cuando damos tratamientos a largo plazo infecciones urinarias (Olivry y Sousa, 2001). La administración de las presentaciones inyectables no está recomendada (Olivry y Sousa, 2001).

Antihistamínicos: fueron introducidos en 1940 y son actualmente los medicamentos más frecuentemente usados en humanos al redor del mundo. Esta droga ejerce sus efectos en varios tejidos, a través del antagonismo del receptor específico para la histamina, designados receptores H1 y H2.

Los receptores H1 están localizados en vasos sanguíneos, músculo liso de vías aéreas, tracto gastrointestinal, corazón y sistema nervioso central, están asociados principalmente con la inducción de prurito, dolor e incremento en la permeabilidad vascular (DeBoer y Griffin, 2001). Los órganos con el receptor H2 incluyen la mucosa gástrica, útero, corazón, y sistema nervioso central; los mayores efectos de la histamina en este receptor son: incremento de la secreción de ácido gástrico e incremento en la permeabilidad vascular.

La activación del receptor H2 podría inducir cambios inmunomoduladores como alteración en la proliferación de linfocitos, síntesis de anticuerpos y quimiotaxis (Rockin, 1990). El principal mecanismo de acción de los compuestos utilizados en el tratamiento de la DA en humanos y animales son los que antagonizan al receptor H1.

Otros efectos anti alérgicos de algunas de las drogas anti H1 son inhibición de mediadores inflamatorios liberados de mastocitos y basófilos (Lippert et al., 1995); disminución de la migración de células inflamatorias, de su acumulación o activación (Varney et al., 1996); y disminución de moléculas de adhesión (Ciprandi et al., 1996). Estas acciones son responsables en parte en bloquear la fase alérgica tardía.

Ciertas drogas como hidroxizina, cetericina y ciproheptadina, podrían adicionalmente bloquear a los receptores de serotonina (Simons, 1988).

La principal indicación para la terapia con antihistamínicos es el tratamiento del prurito mediado por los receptores tipo 1 para la histamina (H1). Debido al riesgo y efectos secundarios de la terapia crónica con glucocorticoides, los antihistamínicos son a menudo usados por veterinarios para reducir o evitar dosis de glucocorticoides (Scott et al., 2002). Con el advenimiento de un grupo de antihistamínicos no sedantes o llamados de segunda generación, se estimuló el interés en su aplicación en varios desordenes en humanos. Desafortunadamente los antihistamínicos de segunda generación no han sido exitosos en reducir el prurito asociado a DA en perros (Hill y Olivry., 2001; Slater et al., 1999; Cook et al., 2004).

Los efectos adversos de los antihistamínicos en perros incluyen: sedación, efectos anticolinérgicos, temblores, ataxia, hiperestesia, hipersalivación, incremento del prurito, jadeo y excitación, toxicosis (con terbinafina), efectos cardiacos (intervalo QT prolongado)(Weissenburger et al., 1999).

Otras terapias: la respuesta inmune del paciente con dermatitis atópica es disfuncional ya que se encuentra sesgada hacia una respuesta Th2, y esto promueve una respuesta inflamatoria. Las citocinas son por lo consiguiente blancos atractivos para la terapia, sin embargo las citocinas poseen características como son: pleotropismo, redundancia sinergismo y antagonismo, por lo cual dirigir el control sobre una citocina es probable que no se tenga éxito, ya que otra podría compensarla.

Las citocinas actúan dentro del contexto que cada citocina tiene su receptor en determinado tipo de célula y para que actúe en el dependerá del tipo de célula, el estado de respuesta inmune y la presencia de otras citocinas y mediadores inflamatorios (Fadok., 2012). La terapia con anticuerpos monoclonales anti-citocinas ha sido empleada en ratas y humanos con resultados variables (Martín-Mateos., 2007; Belloni et al., 2008).

Una terapia propuesta en humanos por Pernis y Rothman, es la inhibición preferencial de la vía JAK-STAT, en su estudio inhibieron específicamente JAKs 1, 2 y 3 con lo que lograron bloquear la respuesta de polarización Th2. El bloqueo específico de la vía JAK/STAT disminuye la influencia de la IL-4, IL-5 e IL-31 (Pernis y Rothman., 2002; Baron y Luscher et al., 2012).

Otra blanco de ataque en el paciente con DA humano es con el anticuerpo monoclonal que se une a la cadena del receptor Fc-epsilon de IgE, en las células cebadas y basófilos. Es usado en pacientes con asma refractario y con dermatitis atópica refractaria (Thaiwat y Sangasapaviliya., 2011; Ramírez et al., 2011; Velling et al., 2011).

El control sobre los linfocitos T también es otra alternativa explorada, anticuerpos anti linfocitos T han sido usados en primer lugar pacientes con linfoma cutáneo ya que siendo este anticuerpo una quimera de proteína de IgG1 con LFA3, trabaja bloqueando la molécula de activación CD2 en linfocitos T cooperadores (CD-4) y T citotóxicos (CD-8). Se utilizó en primer lugar contra esta neoplasia, sin embargo ya existen estudios en pacientes con DA refractaria y en donde mostró eficacia pero con el mismo porcentaje de fracasos (Simon et al., 2008; Sediva et al., 2008; Sockolov et al., 2009).

Otro punto de terapia es el dirigido contra el linfocito B, la célula que produce la IgE. Anticuerpos monoclonales anti-CD20 reducen la función de los linfocitos B y ha sido sugerido que disminuye los signos clínicos de la DA en humanos.

Otro tratamiento para el control del paciente atópico es el de acoplar alérgenos a secuencias del DNA bacteriano conocidas como CpG-oligodeoxynucleotides (CpG-ODN), la cual se liga a el receptor tipo toll número 9 y dirige la respuesta inmune hacia las células Th1, inclusive convirtiendo células Th2 en Th1, resultando en un control importante de signos clínicos (Martin et al., 2002).

Inmunoterapia: el método de control del paciente atópico aceptado a nivel mundial es a través de la inmunoterapia alérgeno específica (ASIT por sus siglas en ingles alergen specific immunotherapy), también conocida como hiposensibilización, desensibilización o vacunación. La Organización Mundial de Salud (siglas en ingles WHO) ha especificado guías para para la inmunoterapia alérgeno específica. Ahora definida como: la práctica de administrar dosis crecientes de extractos de alérgenos a un sujeto alérgico para disminuir los síntomas asociados a la consecuente exposición del alérgeno.

La WHO solo recomienda la inmunoterapia en pacientes que demostraron evidencia de anticuerpos IgE alérgeno específicos, y cuyos síntomas alérgicos justifican el tiempo y riesgo de la inmunoterapia (Bousquet et al., 1998). En la práctica médica veterinaria ha sido la terapia de elección para los perros con DA, ya que es el único tratamiento sin efectos adversos a largo tiempo y con control sobre la respuesta inmunológica anormal. Están propuestos los siguientes criterios: la inmunoterapia debe ser reservada para perros con demostrables anticuerpos IgE alérgeno específico a través de las pruebas intradérmicas, con síntomas que responden pobremente a drogas antipruríticas o en los cuales el costo es aceptable y en los perros cuyos dueños están dispuestos a realizarla (Olivry y Sousa, 2001).

La eficacia de la desensibilización alérgeno específica radica entre el 60% y 80% en los perros. La ASIT es un tratamiento con extractos de alérgenos a los cuales el paciente es sensible, estos son inyectados en dosis crecientes a través del tiempo con la intención de revertir el estado de hipersensibilidad (Griffin and Hillier.,2001). El mecanismo mediante el cual ASIT produce beneficios clínicos gira en torno a la modulación de la función de los linfocitos Th cambiando la respuesta inmune Th2 por Th1. De manera interesante mucha literatura reporta que ASIT es inefectiva (Leung., 2003).

Tratamientos inespecíficos: productos de micobacterias como CpG activan un grupo de receptores de superficie llamados Receptores Tipo Toll. Esos receptores son conocidos

como activadores de la respuesta Th1, respuesta que es inhibitoria para Th2 (Fadok., 2012).

Tratamientos en vías de desarrollo: otros tratamientos futuristas podrían incluir la terapia con células madre, terapias de interrupción y terapia genómica. La terapia con células madre es con células derivadas de tejido graso y su mecanismo de acción en la DA propuesto es a través de una mejora en las células Treg. En ratas se ha reportado su eficacia para inhibir la respuesta alérgica y existe un reporte de su uso en perros con DAC (Kapoor et al., 2011; Hall et al., 2010).

Las terapias de interrupción o antisentido involucran el uso de oligonucleótidos para inhibir la expresión específica del RNA mensajero. En ratas con asma se ha dirigido esta terapia contra moléculas como: citocinas, receptores de superficie, canales de iones y receptores tirosin cinasa con algo de éxito. El RNA mensajero de interrupción para IL-31 lo han acoplado a liposomas para permitir su administración tópica y en ratones con dermatitis atópica, y se observó que reduce el infiltrado celular y el engrosamiento de la piel (Kim et al., 2009).

Por último la terapia génica es atractiva pero todavía está lejana, dada la dificultad de entregar los genes de interés al órgano blanco. Algunas aproximaciones se han hecho utilizando virus como vectores, los cuales pueden generar efectos secundarios adversos. Recientemente Ando y colaboradores fueron capaces de construir un plásmido que libera IFN- γ y lo probaron en un ratón, evitando los efectos adversos (Ando et al., 2012).

Debido al conocimiento de las citocinas implicadas en la comezón del paciente atópico y que activan a la cinasa Janus (JAK) y a la señal que traduce y activa factores de transcripción (STAT), la vía de la proteína cinasa activadora de mitógeno (MAPK), la vía fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), la vía del factor nuclear kappa β (NF κ β), o activa en células T la vía del factor NF (NF-AT). Estas moléculas designadas como blancos han sido aprobadas en humanos y comienzan sus estudios en perros (Aaronson y Horvath., 2002; Thatcher., 2010; Cantley., 2002; Baker et al., 2011; Serfling et al., 2000).

Pfizer Animal Health ha desarrollado su propio inhibidor de Janus cinasa de nombre oclacitinib, el cual ha sido correctamente evaluado para el control y tratamiento del prurito asociado con DA, mostrando que puede inhibir la IL-31 de perros con DA (Kisseleva et al., 2002).

3.10.-Inmunomodulación.

Las sustancias inmunomoduladoras tienen la capacidad de regular la respuesta del sistema inmune, ya sea estimulándolo o suprimiéndolo. Los inmunoestimulantes son fármacos que reaccionan a diferentes niveles de la respuesta inmune, corrigiendo deficiencias inmunitarias y/o aumentando la resistencia del organismo; se les atribuye funciones importantes en las inmunodeficiencias de algunos tipos de infecciones virales, bacterianas, tratamiento del cáncer y tratamiento de las alergias (Lunn y Rush, 2004).

Los inmunomoduladores pueden actuar específicamente o inespecíficamente y a diferentes niveles del sistema inmune, pueden inhibir o intensificar selectivamente poblaciones o subpoblaciones de células para la respuesta inmune, tales como los

linfocitos, los macrófagos, los neutrófilos, las células NK y las células citotóxicas, o producir mediadores solubles como las citocinas (Martínez, 2005).

Una clasificación propuesta agrupa a los inmunoestimulantes, según su origen, en tres tipos: a) de origen microbiano, b) sintéticos, y c) fisiológicos. Las tendencias actuales están mucho más dirigidas a la investigación de inmunomoduladores presentes en la sangre o tejido linfoide, que aportan células o sus productos y cuyas funciones propician la modulación de la respuesta inmune, así como de otras sustancias de origen natural que realicen estas funciones (Miranda et al., 2005)

3.11.-Extracto dializado de leucocitos.

A mediados de 1950 Lawrence, fue el primero en reportar que la hipersensibilidad cutánea del tipo tardía (celular) contra tuberculosis o contra *Streptococcus M*, podía ser transferida de manera pasiva, usando extractos de leucocitos obtenidos de donadores positivos para estas enfermedades a sujetos negativos a las mismas (Lawrence., 1955) (Lawrence y Pappenheimer., 1956).

En 1959, Rapaport y colaboradores, demostraron la transferencia de hipersensibilidad tardía al hongo *Coccidioides immitis* en humanos. En este trabajo, llevado a cabo por el Departamento de Medicina y Cirugía de Nueva York, la Unidad Medica Naval de Investigación de Estados Unidos y la Universidad de Berkeley California, utilizaron leucocitos tratados con DNA-asas; estos leucocitos, fueron obtenidos de residentes de un área endémica de California a *Coccidioides immitis*, y administrados a individuos residentes de áreas libres del organismo, en Nueva York, transfiriéndoles a estos últimos sensibilización retardada al hongo, evaluado a través de inyección intradérmica de Coccidioidina (Rapaport., et al. 1959).

En 1963 Lawrence y colaboradores afirmaron que: el extracto dializado de leucocitos fue efectivo en transferir la inmunidad pasiva tardía, de la misma forma que lo hace el extracto de leucocitos. En ese momento, el componente activo que se pensaba confería la inmunidad, fue llamado; “factor de transferencia” (Wilson y Fudenberg., 1983).

Vale la pena en este momento establecer la diferencia entre el extracto dializado de leucocitos (EDL), el cual contiene cientos de motivos químicos, muchos de los cuales tienen actividad biológica no específica (prostaglandinas, nicotinamida, ácido ascórbico, histamina, serotonina, factor humoral tímico, timosin, quimiotácticos para monocitos y neutrófilos, entre otros, y es conocida como la fracción antígeno inespecífica o antígeno independiente, que contiene moléculas por debajo de 3,5 y por arriba de 6,0 Kilodaltones (Fundenberg y Pizza, 1993), y el factor de transferencia (FT), el cual es una parte bioquímica del EDL, que transfiere especificidad antigénica, y esta puede ser evaluada por pruebas cutáneas, *in vivo* y liberación de citocinas por los linfocitos T activados, *in vitro* (Wilson y Fudenberg., 1981).

Esta fracción específica o antígeno dependiente, esta compuesta por moléculas de naturaleza péptida con un peso molecular de entre 3,5 y 6,0 Kilodaltones. Desde 1970, el EDL ha sido usado en la inmunoterapia y/o en la inmunoprolifaxis, en enfermedades donde el sistema inmunológico mediado por células está comprometido, incluyendo: inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, neoplasias, una variedad de

enfermedades virales, bacterianas y micóticas, así como en alergia (Arala-Chavez., et al. 1978), (Fudenberg., et al. 1980).

3.12.-Factor de transferencia.

Es un conjunto de moléculas hidrofílicas, altamente polares, menores a 10 KDa, y se encuentran dentro de los componentes del EDL (Kirkpatrick, 1985), la fuente específica del FT, son los linfocitos T, y sus células blanco son: linfocitos T, células asesinas naturales (NK), monocitos y macrófagos (Basten y Croft., 1978). En 1963 Lawrence y col., demostraron que el extracto dializable de leucocitos era capaz de pasar por una membrana de diálisis de corte de 10KDa sin perder su actividad biológica (Lawrence y Borkowsky, 1996).

Componentes del FT: el FT está integrado por cuatro fracciones se han estudiado a tres de ellas. La primera fracción tiene actividad de mitógeno, la tercera fracción posee la capacidad de transferir DTH y la fracción cuatro fue identificada como nicotinamida. De acuerdo a su estructura y su actividad biológica el FT es clasificado como inmunomodulador.

La naturaleza bioquímica propuesta del FT, modelados a partir de dos componentes aislados del EDL. Estos componentes, que pudieron transferir inmunidad retardada del tipo celular específica contra agentes infecciosos como la tuberculosis, poliribonucleopéptidos, uno de ellos conteniendo mayormente residuos pirimidicos y el otro predominando residuos de purinas. El segmento de polipéptido es idéntico en ambos, y se propone que: dirige la especificidad antigénica. Se piensa que ambos componentes tienen distintas funciones.

Una tercera estructura bioquímica encontrada, cuando los linfocitos T son incubados con antígenos específicos en estudios *in vitro*, es estructuralmente similar al compuesto dominado por residuos pirimidicos, pero carece del grupo fosfato terminal-3 (Wilson y Fudenberg., 1983).

Es posible que el FT varíe estructuralmente de una manera muy similar a como lo hacen las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las regiones hipervariables de las inmunoglobulinas o del receptor de las células T (TCR). Además es factible que cada FT posea por lo menos 23 aminoácidos.

Kirkpatrick logró identificar dos péptidos diferentes que son constantes, obteniendo la secuencia de aminoácidos: MxLLYAQDLEDN y MxLLYAQDVEDN. Estos péptidos son capaces de bloquear la transferencia de DTH cuando se administra en conjunto con el EDL específico, con lo que los péptidos aislados y secuenciados podrían estar en una competencia por el sitio activo del FT en la célula blanco y puedan corresponder a una fracción del factor de transferencia que se une a la misma forma específica e independiente del antígeno (Kirkpatrick, 2000).

El FT ha mostrado transferir inmunidad celular específica en animales, desde 1980 (Klesius., et al. 1980). En 1981 se utilizó un modelo murino para la prueba de DTH. Kirkpatrick realizó un estudio de DTH, empleando antígenos sintéticos para inmunizar ratones y obtener de estos DEL, los animales únicamente presentaron una

DTH positiva con el antígeno con el cual el donador había sido inmunizado (Pérez, 2006).

El factor de transferencia se obtiene de sangre periférica, linfonodos, bazo, calostro de vacas y cabras, placenta de varias especies como ratón, rata, burros, vaca, cabra, caballo, primates, gatos y perros.

El mecanismo de acción del FT: tiene diversas hipótesis como son: que forme parte de los TCR, entonces sería necesario para la activación de los linfocitos, ya que se efectúa al unirse el Ag a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MCH) y de las células presentadoras de antígeno (APC). Que la porción ribonucleotídica del FT se una por complementariedad al DNA que se encuentre en la superficie de la célula y una vez unidos son internalizados por medio de un receptor para DNA. Que el FT pudiera ser cortado, de manera que una porción del péptido permaneciera en la superficie celular y de esta manera formara parte del TCR. Desbloqueo o disminución de las poblaciones de linfocitos T. inhibición o supresión de la respuesta Th2 (Kirkpatrick et al., 1995; Frank, 2010).

Las actividades inmunológicas del FT reportadas son: proliferación de linfocitos específicos para tuberculina (Fireman, 1967), actividad quimiotáctica para neutrófilos y monocitos (Gallin y Kirkpatrick, 1974), producción de células T citotóxicas específicas para células de sarcoma osteogénico, en pacientes a los que se les administró EDL de convivientes (Levin et al., 1975), expresión de SRBC-receptor (actualmente identificado como CD2) y aumento de la capacidad de respuesta a mitógenos por parte de linfocitos (Petersen y Kirkpatrick, 1979), inhibición de la migración leucocitaria antígeno específica (Borkowsky y Lawrence, 1979), identificación de una molécula que actúa revertiendo la inhibición de migración de macrófagos y de polimorfonucleares, inducción de la producción de IL-1 y la activación de macrófagos (Farmer et al., 1984; Dorfin et al., 1987), incremento en el receptor para IL-2 en células CD4+ en humanos, secreción de IFN- γ en células de bazo de ratón, producción de IFN- γ en ratones, incremento de la sobrevivencia de linfocitos T, favoreciendo un perfil de citocinas Th1, aumento del IFN- γ , IL-12, disminución de IL-4 en modelos murinos (Alvarez y Kirkpatrick, 1995; Kirkpatrick, 1995; Gottlieb et al., 1995; Fabre et al., 2004).

El factor de transferencia puede ser administrado por vía oral o parenteral teniendo el mismo efecto terapéutico, debido a que es resistente a la desnaturalización por el ácido clorhídrico del estómago (Kirkpatrick., 2000).

JUSTIFICACIÓN

Hasta la fecha no existen reportes en perros, del uso del factor de transferencia, para el tratamiento de la dermatitis atópica, secundaria al medio ambiente, aunque en humanos se tengan antecedentes de su efectividad (Berron et al., 2007; García et al., 2003; Flores et al., 2005). Se sabe que la principal terapia aceptada a nivel mundial, para el control de la DA en perros es la desensibilización alérgeno específica, la cual funciona en el 70% de los pacientes con esta enfermedad, y los tratamientos farmacológicos a excepción de los esteroides el cual tiene tantos efectos adversos que no permite ser terapia única para el manejo del perro con DA, se tiene un rango de efectividad del 30% al 50% (Thierry Olivry et al., 2010). Por lo que la investigación del FT para el control del prurito en el perro con DA, podría resultar en una nueva alternativa terapéutica.

OBJETIVOS

General:

- Evaluar el efecto del FT sobre el control del prurito, en perros con DA medio ambiental.

Particulares:

- Evaluar la respuesta del FT sobre el control del prurito en perros con DA medio ambiental.
- Evaluar la respuesta clínica del FT sobre el control de las lesiones dermatológicas en perros con DA medio ambiental.

HIPÓTESIS

El tratamiento con diez dosis, a intervalos de administración de 24 horas del factor de transferencia comercial (Transferón®), disminuirá el umbral del prurito en perros con DA medio ambiental.

4.-MATERIALES Y MÉTODOS

4.1.-Diseño experimental.

Este estudio se clasifica en estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, con intervención cuasi-experimental, un ciego. La muestra fue seleccionada por el método no probabilístico.

Se formó un solo grupo experimental, siendo el mismo grupo, el control positivo (Tabla 1).

Tabla 1. Grupo de estudio

| GRUPO CONTROL | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| GRUPO PROBLEMA SIN TRATAMIENTO | GRUPO PROBLEMA CON TRATAMIENTO |

La población de estudio fueron perros con atopia que expresaran dermatitis atópica secundaria al medio ambiente, y el tamaño de muestra se determinó por conveniencia.

4.2.-Animales de experimentación.

Se utilizaron 10 perros, los cuales fueron obtenidos durante el periodo 01 agosto del 2011 al 10 julio del 2012 en el Hospital Veterinario de Pequeñas Especies de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán campo 4 (HVPE) y del Hospital Veterinario de Especialidades (HVE), ambos hospitales de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), 3 y 7 perros respectivamente, se seleccionaron perros de entre 2 y 5 años, sin importar género, raza, peso o color. En la tabla 2 se observa la distribución de género, raza, edad y peso.

Tabla 2.

| RAZA | GÉNERO | EDAD | PESO |
|---------------------|---------------|-------------|-------------|
| Golden Retriever | Hembra | 2.1 años | 29.7 kg |
| Pastor Belga | Macho | 2.5 años | 22.4 kg |
| Coquer americano | Macho | 2.8 años | 12.2 kg |
| West Higland | Hembra | 3.2 años | 9.1 kg |
| Cruza de Labrador | Macho | 3.0 años | 31.4 kg |
| Cruza de Beagle | Macho | 2.3 años | 15.9 kg |
| Doberman | Hembra | 3.0 años | 24.1 kg |
| Cruza West Higland | Hembra | 2.5 años | 10.2 kg |
| Bull terrier Ingles | Hembra | 3.5 años | 27.3 kg |
| Poodle | Hembra | 4.0 años | 7.3 kg |

Se incluyeron en el estudio a todos los perros que cumplieron con los siguientes criterios:

4.3.-Criterios de inclusión: perros de entre 2 a 5 años de edad, de talla pequeña, mediana y grande, de cualquier raza, machos y hembras, sin historia clínica de otra enfermedad actual, que se presentaran por primera vez a consulta dermatológica, que se diagnosticaran clínicamente con dermatitis atópica según los criterios de Willemse,1988 y Prelaud,1998., que no presentaran infecciones bacterianas y por hongos determinado clínicamente y por muestreo citológico, que cumplieran con la administración de terapia para *Sarcoptes scabie*, la cual consistió en la administración de selamectina tópica a intervalos de 15 días por dos aplicaciones, que tuvieran su esquema de desparasitación interna vigente y salieran negativos a huevecillos de parásitos gastrointestinales en tres muestreos consecutivos a intervalos de 24 horas, no presentaran alteraciones en su hemograma y química sanguínea básica (urea, creatinina, ALT, AST, glucosa y proteínas plasmáticas), que consumieran 6 semanas una dieta estricta que únicamente consistió en alimento comercial de la marca Z/D de Hill's o Hipoalergenic de Royal Canin y que al realizar la prueba de desafío resultaran negativos a dermatitis atópica secundaria al alimento, positivos a pruebas intradérmicas (1 de 72 alérgenos) y que vivan en la ciudad de México DF.

4.4.-Criterios de exclusión: que los probables sujetos de estudio tuvieran terapia con esteroides sistémicos o tópicos en un lapso de tiempo menor a 30 días, que tuvieran terapia sistémica con antihistamínicos en un lapso de tiempo menor a 15 días, que tuvieran terapia sistémica o tópica con ácidos grasos en un lapso de tiempo menor a 30 días, que tuvieran un esquema preventivo de desparasitación no vigente en el transcurso de 1 año, que tuvieran historia de enfermedades y que fueran agresivos.

4.5.-Criterios de eliminación: resultaran con dermatitis atópica secundaria al alimento, que presentaran enfermedades secundarias, que resultaran positivos a huevecillos en cualquiera de sus muestreos coparásitoscópicos, que presenten alteraciones en su hemograma o química sanguínea, que resulten negativos a las pruebas intradérmicas, que presentaran infecciones secundarias por hongos y se necesitara terapia sistémica con azoles, que presentara un cuadro agudo de prurito en el cual se utilizara terapia con esteroides o antihistamínicos para controlarlo.

4.6.-Selección de los animales de experimentación: todos los pacientes que acudieron al HVPE y HVE de la UNAM a consulta por el área de dermatología por comezón y que se presentaban por primera vez. Se les pregunto a los propietarios si querían participar en el estudio y los dueños que accedieron, firmaron una carta de autorización

y carta compromiso, en donde aceptaban participar en el estudio y someter a su mascota al protocolo de administración del FT y monitoreo de la comezón.

Se procedió al diagnóstico clínico de la DA según los criterios de Willemse,1988 y Prelaud,1998 , el cual consiste en la presentación de 3 criterios mayores para incluir al paciente dentro del diagnóstico de DA. Se eliminaron otras causas probables del prurito, se controlaron infecciones secundarias por bacterias con baños cada tercer día durante todo el estudio con clorexhidina al 0.2% y cefalexina a una dosis de 30mg/kg/PO/BID, durante 30 días y un pulso de 15 días más en todos los casos que presentaron un pioderma superficial y con ketoconazol a dosis de 10mg/kg/PO/SID, durante 30 días en el caso de encontrar hongos no dermatofitos (*malassezia spp*).

Posteriormente se continuo con el tratamiento con selamectina a dosis de 7 mg/kg aplicados en forma tópica a un intervalo de 15 días entre aplicación, realizando dos aplicaciones. Al momento de comenzar con el diagnóstico clínico de la DA se desparasitaron los sujetos de estudio y se tomaron tres muestras de heces a intervalos de 24 horas para la realización de un coproparasitoscópico (tabla 4). Una vez que los pacientes fueron libres de infecciones oportunistas, tratados con selamectina y negativos a parásitos gastrointestinales se continuó con la toma de muestras de sangre para realizar la química sanguínea y el hemograma (Tabla 5).

Los animales de estudio ya diagnosticados como pacientes atópicos, fueron introducidos a una dieta de eliminación consistente en alimento comercial de la marca Hill's Z/D® o Royal Canin Hipoalergenic®, durante 6 semanas como mínimo y 12 semanas como máximo, posterior a cumplir 6 semanas se realizó la prueba de desafío, la cual consiste en ofrecerle al paciente la dieta que consumía con anterioridad y registrar si hay cambios en la comezón, dicho registro fue llevado a cabo mediante la escala análoga del prurito.

En caso de resultar negativos a DA secundaria a alimento y únicamente ser positivos al medio ambiente se procedió a realizar las pruebas intradérmicas la cuales consistieron en la aplicación de un control positivo, un control negativo y 72 alérgenos (Tabla 3) (Foto 3, 4 y 5), se inoculo una dosis de 0.1 ml de cada control y cada alérgeno, posteriormente a los 15 minutos se procedió a la lectura de los positivos los cuales fueron determinados a través del promedio de la suma del control positivo y control negativo, todas las ronchas que estuvieran por arriba del promedio fueron considerados como positivos. Los resultados se muestran en la tabla número 5.

Al final de un año de selección de pacientes con signología clínica de prurito como primer motivo de consulta y primera ocasión de manifestarlo, así como de cumplir con el protocolo de descarte de enfermedades secundarias, consumir de manera estricta una dieta de eliminación durante 6 semanas, realización de la prueba de desafío e identificación de alérgenos a través de pruebas intradérmicas, se obtuvieron 10 perros con dermatitis atópica secundaria al medio ambiente.

Figura 3. Pruebas intradérmicas mostrando control positivo y control negativo.

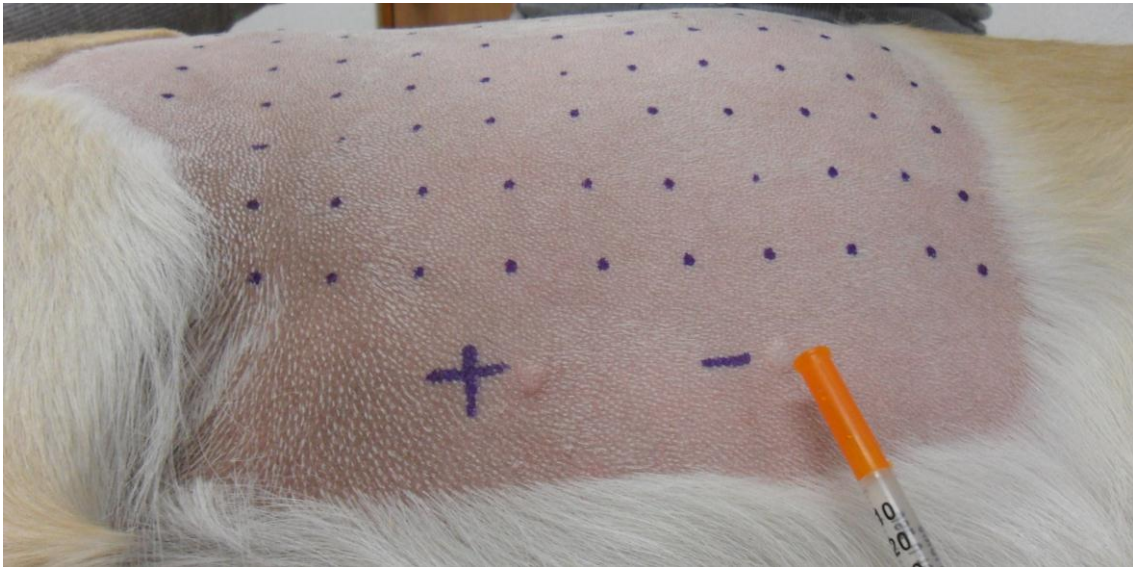


Figura 4. Inoculación intradérmica de los alérgenos.



Figura 5. Identificación de positivos.



Tabla 3. Alergenos utilizados para la identificación de perros atópicos positivos a aeroalergénos

| NÚMERO | NOMBRE COMÚN | NOMBRE CIENTÍFICO |
|--------|-----------------|--------------------------------|
| 1 | Bledo | <i>Amaranthus palmeri</i> |
| 2 | Amargosa | <i>Ambrosia psilostachya</i> |
| 3 | Quelite cenizo | <i>Chenopodium álbum</i> |
| 5 | Amaranto | <i>Amaranthus hybridus</i> |
| 6 | Hierba roja | <i>Rumex acetosella</i> |
| 7 | Llantén | <i>Plantago major</i> |
| 8 | Hierba mexicana | <i>Rumex mexicana</i> |
| 9 | Estafiate | <i>Artemisa vulgaris</i> |
| 10 | Higuerilla | <i>Ricinus communis</i> |
| 11 | Flor de nabo | <i>Brassica campestris</i> |
| 12 | Goldenrod | <i>Solidago canadensis</i> |
| 13 | Quelite | <i>Amaranthus retroflexus</i> |
| 14 | Fresno | <i>Fraxinus americana</i> |
| 15 | Pirul | <i>Shinus molle</i> |
| 16 | Ambrosía | <i>Ambrosia elatior</i> |
| 17 | Encino | <i>Quercus vellutina</i> |
| 18 | Mimosa | <i>Acacia baileyana</i> |
| 19 | Casuarina | <i>Casuarina equisetifolia</i> |
| 20 | Pasto gigante | <i>Agrostis gigante</i> |
| 21 | Pino | <i>Pinnus palustris</i> |
| 22 | Abrojo | <i>Xanthium strumarium</i> |

| | | |
|----|----------------------|---------------------------------------|
| 23 | Diente de león | <i>Taraxacum officinale</i> |
| 24 | Aspergillus | <i>Aspergillus fumigatus</i> |
| 25 | Pasto de jardín | <i>Paspalum notatum</i> |
| 26 | Cladosporium | <i>Hormodendrum</i> |
| 27 | Penicilium | <i>Penicillium notatum</i> |
| 28 | Rhizopus | <i>Rhizopus nigricans</i> |
| 29 | Cedro | <i>Cedrus atlántica</i> |
| 30 | Polvo casero | <i>Polvo casero</i> |
| 31 | Cephalosporium | <i>C. acremonium</i> |
| 32 | Pasto | <i>Agropyron repens</i> |
| 33 | Pasto forrajero | <i>Poa pratensis</i> |
| 34 | Pastizal | <i>Dactylis glomerata</i> |
| 35 | Cañuela alta | <i>Festuca elatior</i> |
| 36 | Sorgo | <i>Sorghum halepense</i> |
| 37 | Acaro polvo | <i>Blomia tropicalis</i> |
| 38 | D. farinae | <i>Dermatophagoides farinae</i> |
| 39 | D. Pteronyssinus | <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> |
| 40 | Cucaracha | <i>Periplaneta americana</i> |
| 41 | Hormiga | <i>Formica</i> |
| 42 | Navajita | <i>Bouteloua</i> |
| 43 | Pulga | <i>Ctenocephalides felis</i> |
| 44 | Cucaracha | <i>Blatella germánica</i> |
| 45 | Pullularia pullulans | <i>Pullularia pullulans</i> |
| 46 | Curvularia | <i>Curvularia lunata</i> |
| 47 | Bromus carinatus | |
| 48 | Pasto inglés | <i>Lolium perenne</i> |
| 49 | Sauce | <i>Salix</i> |
| 50 | Mosquito | |
| 51 | Mucorinea | <i>Mucor spp</i> |
| 52 | Mora | <i>Morus rubra</i> |
| 53 | Ciprés | <i>Cupressus arizónica</i> |
| 54 | Sauco | <i>Hacer negundo</i> |
| 55 | Capriola | <i>Cynodon dactylon</i> |
| 56 | Alternaria | <i>Alternaria alternata</i> |
| 57 | Abedul | <i>Betula accidentalis</i> |
| 58 | Lengua de vaca | <i>Rumex crispus</i> |
| 59 | Zacate Timothy | <i>Phleum pratense</i> |
| 60 | Naranja | <i>Citrus sinensis</i> |
| 61 | Mango | |
| 62 | Dog fennel | <i>E. capillifolium</i> |
| 63 | A sirio | <i>A sirio</i> |
| 64 | Penicillium | <i>P. notatum</i> |
| 65 | Palmera reyna | |
| 66 | Cedro | <i>Cedrus atlántica</i> |
| 67 | Pasto forrajero | <i>Poa pratensis</i> |
| 68 | Goldenrod | <i>Solidago canadienses</i> |
| 68 | Árbol de la cera | <i>Myrica cerífera</i> |
| 69 | Encino | <i>Quercus vellutina</i> |

| | | |
|----|--------------|--------------------------|
| 70 | Pasto sofá | <i>Elytrigia repens</i> |
| 71 | Red top | <i>Agrostis gigantea</i> |
| 72 | Cañuela alta | <i>Festuca elatior</i> |

4.7.- Fuente del Factor de transferencia: el bilógico utilizado fue proporcionado por el Dr. Sergio Estrada Parra, del departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN. Se utilizó FT inespecífico de origen humano (Transferón®), obtenido a partir de sangre de donadores humanos. El FT se mantuvo en congelación a -20° C y se le entregó a los propietarios en sus domicilios bajo medidas estrictas de cadena fría, y se mantuvo en congelación hasta el momento de ser aplicado.

4.8.-Protocolo de administración del FT: a todos los perros de estudio se les administró 1 unidad de FT de forma oral, se les pidió a los propietarios que fuera en ayunas y se administrara en el transcurso de la mañana. Los propietarios deberían sacar el FT del congelador y dejarlo descongelar a temperatura ambiente, una vez descongelado se administró por vía oral 5 ml del FT lo que corresponde a 1 unidad. El protocolo que se siguió se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Protocolo de administración del FT (Adaptado de Pérez y colaboradores 2007).

| INTERVALO | DURACIÓN | UNIDADES |
|---------------|----------|---------------------------|
| Cada 24 horas | 10 días | 1 unidad / administración |

4.9.-Evaluación clínica del prurito: se utilizó la escala de índice del prurito en el paciente con dermatitis atópica canina (PICAD) (tabla 7), se realizaron dos mediciones, una al inicio del tratamiento con el FT día 0 y otra al final de tratamiento con el FT, día 10.

Tabla 7. PICAD (Adaptado de Carloti et al., 2008).

| ÁREA ANATÓMICA | MANIFESTACIÓN | FRECUENCIA | | | | | INTENSIDAD | | | | |
|---------------------------------|------------------------|------------|---|---|---|---|------------|---|---|---|---|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| OIDOS | RASCADO/ SACUDIDA | | | | | | | | | | |
| CABEZA | RASCADO/ FROTADO | | | | | | | | | | |
| TRONCO/AXILAS | RASCADO/FROTADO/LAMIDO | | | | | | | | | | |
| ABDOMEN VENTRAL | RASCADO/FROTADO/LAMIDO | | | | | | | | | | |
| PIES DELANTEROS | LAMIDO/MORDIDAS | | | | | | | | | | |
| PIES TRASEROS | LAMIDO/MORDIDAS | | | | | | | | | | |
| EXTREMIDADES Y PATAS DELANTERAS | LAMIDO/MORDIDAS | | | | | | | | | | |
| AREA ANO-GENITAL | LAMIDO/MORDIDAS/FROTA | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| SUBTOTAL | | | | | | | | | | | |
| TOTAL | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

| FRECUENCIA DEL PRURITO | | DEFINICIÓN |
|------------------------|----------------|---|
| 0 | NINGUNO | Sin prurito |
| 1 | OCASIONAL | Menos de una vez, a una vez al día |
| 2 | POCO FRECUENTE | Pocas a varias veces al día, pero en ocasiones la mascota no se rasca |
| 3 | FRECUENTE | Se rasca al menos una vez en cada observación |
| 4 | CASI PERMANETE | Se rasca varias veces en cada observación |

| INTENSIDAD DEL PRURITO | | DEFINICIÓN |
|------------------------|------------|---|
| 0 | NINGUNO | Sin prurito |
| 1 | BAJO | La mascota muestra poca atención, se rasca por varios periodos cortos de tiempo (pocos segundos) |
| 2 | MODERADO | La mascota esta concentrada cuando se rasca y/o se rasca por periodos cortos de tiempo (varios segundos) |
| 3 | IMPORTANTE | Mascota muy nerviosa cuando se rasca y/o se rasca algunos periodos largos de tiempo (1 a pocos minutos) |
| 4 | SEVERO | La mascota puede ser agresiva cuando se rasca y/o no puede parar cuando se le llama y/o se rasca por largos periodos de tiempo (varios minutos) |

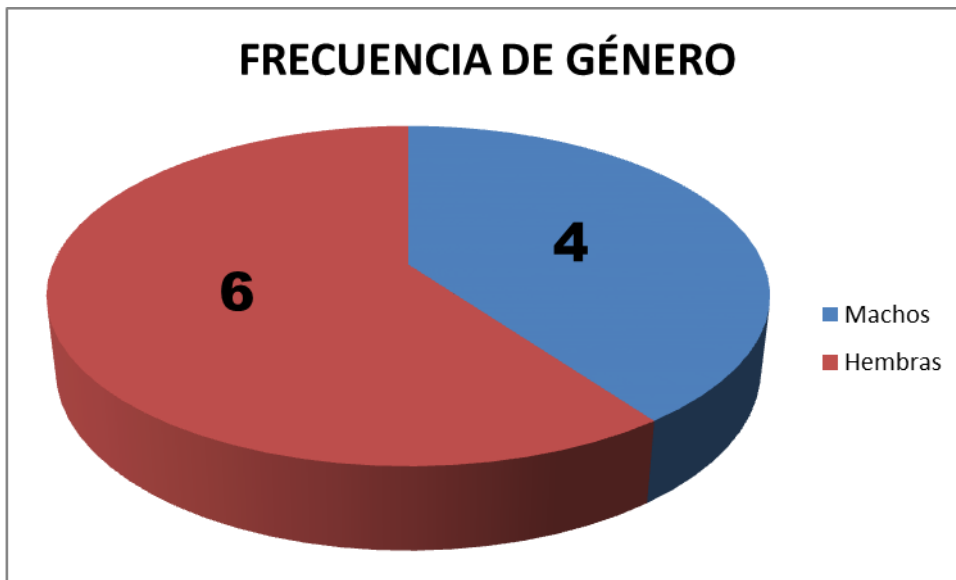
4.11.-Recolección de datos: todos los datos fueron recolectados de manera metódica e introducidos a hojas de datos computarizados, se tuvo principal interés en que las muestras sean tomadas en las mismas condiciones de manejo y con los mismos instrumentos así como las técnicas utilizadas para las mediciones sean antes calibradas y utilizadas de manera similar para cada sujeto de estudio.

4.12.-Análisis estadístico: se midió la desviación estándar y se utilizó la prueba de T-Student con un valor de significancia del 95%, para distinguir la diferencia entre el tratamiento.

5.-RESULTADOS

5.1.-Animales de experimentación.

Participaron en el estudio un total de 10 perros, siendo principalmente hembras las captadas para el protocolo de investigación (Gráfica 1), con un peso que estuvo en un rango de 22.4 Kg (29.7 – 7.3), con un media de 18.96 kg. La edad de los sujetos de estudio estuvo en un rango de 1.9 años (4 – 2.1), con una media de 2.89 años.



5.2.-Valoración clínica.

Los 10 perros de estudio, durante los 10 días de tratamiento no manifestaron ninguna otra signología clínica como vómitos, diarreas, inapetencia, fiebre o decaimiento. Así mismo los propietarios no reportaron renuencia al administrarles de forma oral el FT. Estos datos fueron recabados 10 días posteriores a la administración del FT, al momento de su valoración clínica se obtuvieron a partir de la historia clínica y se confirmaron con el examen físico general.

5.3.-Descarte de infecciones por parásitos gastrointestinales y ectoparásitos.

Se llevo a cabo la recolección por parte de los propietarios de 100 gramos de heces cada 24 horas durante tres días de cada uno de los animales de estudio, esto con el fin de realizar la prueba de coproparasitoscópico por método de flotación con solución de zinc, para el descarte de infestaciones parasitarias gastrointestinales, dicha técnica fue llevada a cabo por parte del investigador en el HVPE-UNAM-FES. Todos los sujetos de estudio fueron negativos a dicha técnica, por lo que se les considero libres de infecciones parasitarias (Tabla 3).

Tabla 4. Resultados coproparasitoscópico seriados.

| PACIENTE | RESULTADO DÍA 1 | RESULTADO DÍA 2 | RESULTADO DÍA 3 |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Golden Retriever | Negativo | Negativo | Negativo |
| Pastor Belga | Negativo | Negativo | Negativo |
| Coquer americano | Negativo | Negativo | Negativo |
| West Higland | Negativo | Negativo | Negativo |
| Cruza de Labrador | Negativo | Negativo | Negativo |
| Cruza de Beagle | Negativo | Negativo | Negativo |
| Doberman | Negativo | Negativo | Negativo |
| Cruza West Higland | Negativo | Negativo | Negativo |
| Bull terrier Ingles | Negativo | Negativo | Negativo |
| Poodle | Negativo | Negativo | Negativo |

De la misma forma se procedió a realizar dos administraciones a intervalos de 15 días de fipronil solución de la marca Pfizer (Revolution®) en la línea media del dorso a cada uno de los animales de estudio, esta administración fue 30 días antes de comenzar con la

dieta de eliminación. Los propietarios no reportaron ningún efecto adverso como vómitos, diarreas, decaimiento o inapetencia, así mismo no reportan cambios en la comezón. A la valoración clínica la cual se realizó cada 15 días no se observaron lesiones de piel en el sitio de aplicación.

5.4.-Hemograma y química sanguínea.

Los sujetos de estudio presentaron valores de hemograma y química sanguínea dentro de rangos de referencia marcados por el laboratorio. Los valores de los pacientes que entraron al experimento se presentan en la tabla 4.

Tabla 5. Resultados de hemograma (totales) y química sanguínea básica.

| PACIENTE | HEMOGRAMA | QUÍMICA |
|---------------------|-----------------|--|
| Golden Retriever | GR:7.1 GB: 14.4 | Urea:6.6 Creatinina:128 ALT: 6Glucosa: 3.8 PT: 62 |
| Pastor Belga | GR:6.2 GB: 7.7 | Urea: 5.2 Creatinina: ALT: 57 Glucosa: 3.4 PT: 75 |
| Coquer americano | GR:5.5 GB: 10.5 | Urea: 4.1 Creatinina: 68 ALT: 32 Glucosa: 6.2 PT: 65 |
| West Higland | GR:5.9 GB: 12.8 | Urea: 2.8 Creatinina: 79 ALT:22: Glucosa: 3.3 PT: 70 |
| Cruza de Labrador | GR:6.7 GB: 7 | Urea: 3.4Creatinina:92 ALT: 12 Glucosa: 5.4 PT: 62 |
| Cruza de Beagle | GR:7.0 GB: 6.8 | Urea: 5.5 Creatinina: 61 ALT: 4 Glucosa: 7.2 PT: 70 |
| Doberman | GR:8.1 GB: 8.7 | Urea: 2.8 Creatinina: 89 ALT: 50 Glucosa: 4.4 PT: 58 |
| Cruza West Higland | GR:5.9 GB: 10.2 | Urea:2.6 Creatinina:120 ALT: 45 Glucosa: PT: 60 |
| Bull terrier Ingles | GR:6.1 GB: 7.2 | Urea: 3.9 Creatinina: 87 ALT: 45 Glucosa: 4.4 PT: 70 |
| Poodle | GR:5.7 GB: 11.5 | Urea: 7.1Creatinina: 78 ALT: 30 Glucosa: 3.88 PT: 60 |

5.5.-Pruebas intradérmicas.

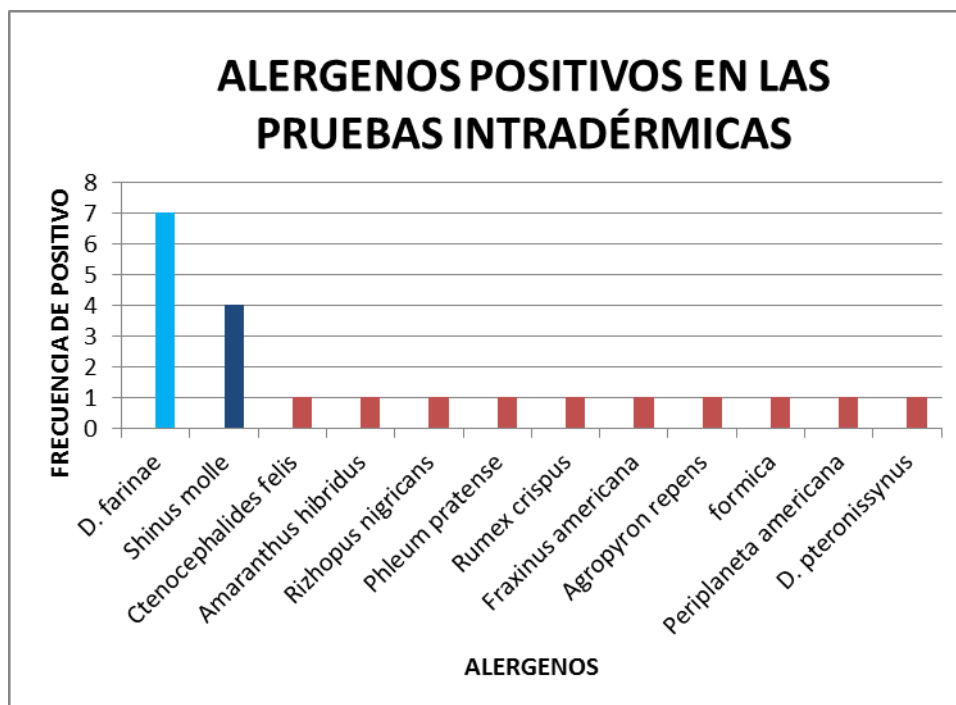
Los sujetos de estudio fueron inoculados intradérmicamente con 72 alérgenos. 3 de los 10 perros fueron positivos a 1 solo alérgenos, 3 perros a 2 alérgenos, 1 perro a 3 alérgenos y 2 perros a 5 alérgenos (Tabla 7), siendo los alérgenos 1 y 2 los más frecuentemente evidenciados en la mayoría de los sujetos de estudio. Los alérgenos más frecuentemente encontrados fueron *D. farinae*, presente en 7 perros de los 10, *Shinus molle* fue positivo en 4 de 10 individuos, *Ctenocephalides felis* se evidencio en 2 de 10 animales, *Amaranthus hibridus*, *Rizhopus nigricans*, *Phleum pratense*, *Rumex crispus*, *Fraxinus americana*, *Agropyron repens*, *Formica* y *Periplaneta americana* fueron positivos 1 vez en diferentes sujetos de estudio (Gráfica 2).

Tabla 6. Resultados de pruebas intradérmicas.

| PACIENTE | RESULTADO |
|------------------|--|
| Golden Retriever | <i>Shinus molle</i> . |
| Pastor Belga | <i>D. farinae</i> , <i>Ctenocephalides felis</i> . |
| Coquer americano | <i>Amaranthus hibridus</i> , <i>Rizhopus nigricans</i> , <i>D. farinae</i> . |

| | |
|---------------------|--|
| West Higland | Phleum pratense, Rumex crispus, Shinus molle. |
| Cruza de Labrador | Shinus molle, Fraxinus americana. |
| Cruza de Beagle | <i>D. farinae</i> |
| Doberman | <i>D. farinae</i> , Agropyron repens. |
| Cruza West Higland | <i>D. farinae</i> , Shinus molle. |
| Bull terrier Ingles | <i>Ctenocephalides felis</i> , Formica, Periplaneta americana, <i>D. farinae</i> , <i>D. pteronissynus</i> . |
| Poodle | <i>D. farinae</i> . |

Grafica 2. Frecuencia de alergenios positivos en los perros de estudio.



5.6.-Frecuencia PICAD (pruritus index canine atopic dermatitis).

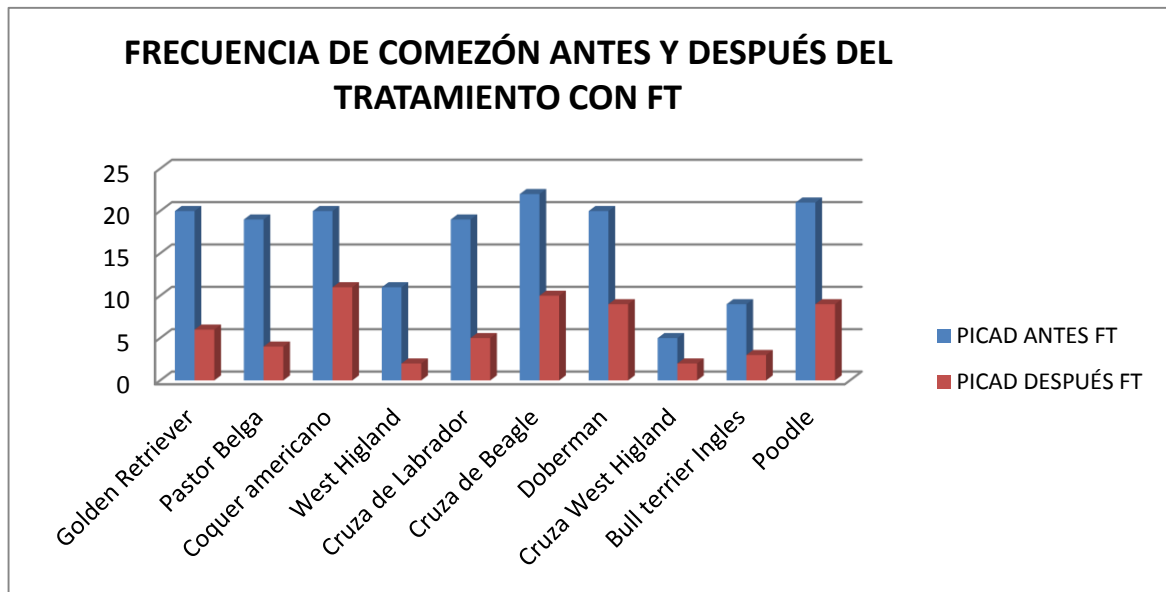
Los resultados de la medición PICAD en los 10 sujetos de estudio en cuanto a frecuencia de la comezón antes y después del tratamiento, así como la diferencia en puntaje antes y después del tratamiento con FT se muestran en la tabla número 8. La comparación de los totales de frecuencia de comezón antes y después del tratamiento evaluado con el PICAD se muestra en la gráfica número 3, el promedio del PICAD que compara la intensidad de la comezón antes y después del tratamiento con el FT se muestra en la gráfica número 4, y la diferencia de medias antes y después del tratamiento se muestra en la gráfica número 5.

Tabla 8. PICAD de frecuencia.

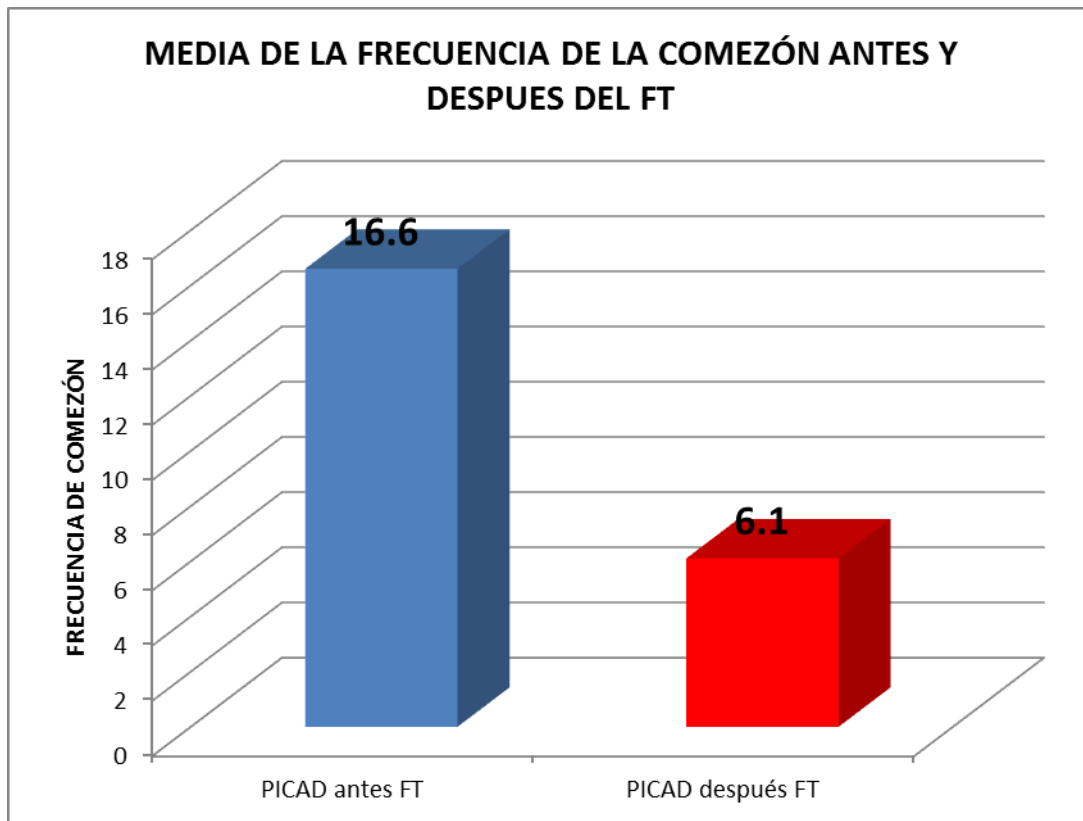
| PACIENTE | PICAD ANTES | PICAD DESPUES | DIFERENCIA |
|-------------------|-------------|---------------|------------|
| Golden Retriever | 20 | 6 | 14 |
| Pastor Belga | 19 | 4 | 15 |
| Coquer americano | 20 | 11 | 9 |
| West Higland | 11 | 2 | 9 |
| Cruza de Labrador | 19 | 5 | 14 |

| | | | |
|---------------------|----|----|----|
| Cruza de Beagle | 22 | 10 | 12 |
| Doberman | 20 | 9 | 19 |
| Cruza West Higland | 5 | 2 | 3 |
| Bull terrier Ingles | 9 | 3 | 6 |
| Poodle | 21 | 9 | 12 |

Gráfica 3. Totales de frecuencia del PICAD antes y después del tratamiento con el factor de transferencia.



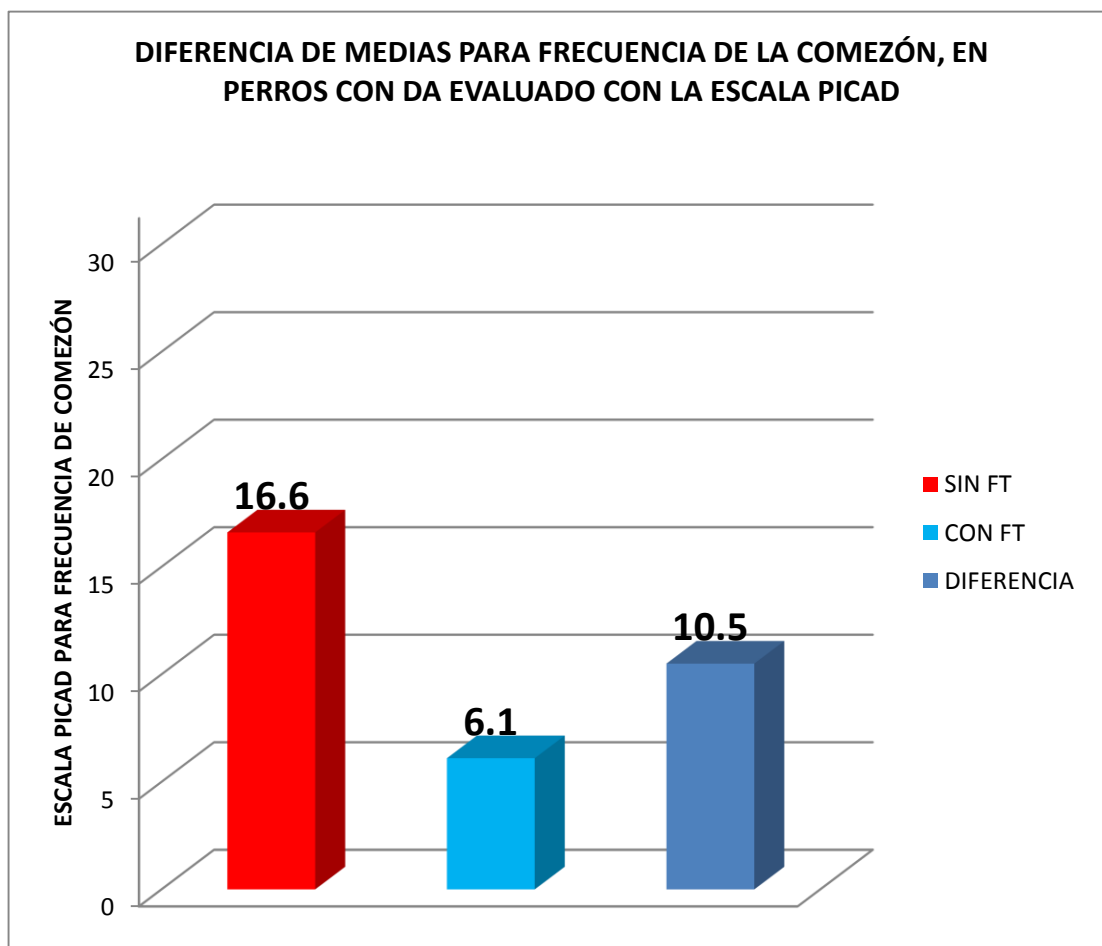
Gráfica 4. Medias de frecuencia del PICAD antes y después del tratamiento con el factor de transferencia.



La media de frecuencia de comezón entre los pacientes de estudio antes del tratamiento con factor de transferencia, fue de **16.6** puntos de comezón, con una varianza de **36.3** y una desviación estándar de **6.024**, con un coeficiente de variación del **36.28%**, con un error del **1.881**.

La media de frecuencia de comezón entre los sujetos de estudio después del tratamiento fue de **6.1** puntos de comezón, con una varianza de **11.66** y una desviación estándar de **3.41**, con un coeficiente de variación del **55.9%**, con un error del **1.080**

Gráfica 5. Diferencia de medias para frecuencia de comezón valorada con la escala PICAD en perros con DA sin FT y con FT.



La media de la diferencia en frecuencia de comezón antes y después del tratamiento con el FT entre los perros de estudio fue de **10.5** puntos de comezón, con una varianza de **14.88** y una desviación estándar de **3.8**, con un coeficiente de variación del **41.32%**.

Prueba T de Student para muestras relacionadas diferencia de frecuencia de la comezón antes y después del tratamiento con factor de transferencia en perros con dermatitis atópica, con 9 grados de libertad y un 95% de confianza (superior a 13.22 e inferior a 7.77) tuvo una significancia bilateral de **.0005**

Intensidad PICAD (pruritus index canine atopic dermatitis).

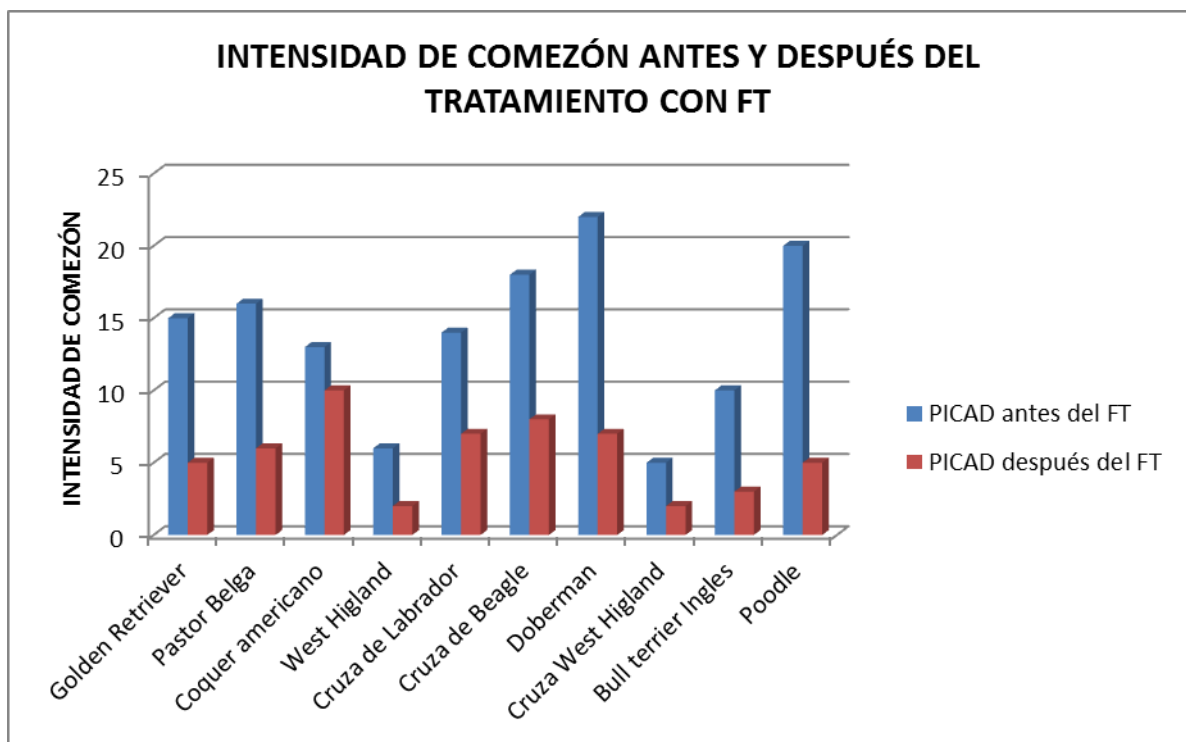
Los resultados de la medición PICAD en los 10 sujetos de estudio en cuanto a intensidad de la comezón antes y después del tratamiento, así como su diferencia se muestran en la tabla número 9. La comparación de la intensidad de comezón antes y después del tratamiento se muestra en la gráfica número 6, la diferencia de medias del PICAD antes y después del FT se muestra en la gráfica número 7 y la diferencia de medias antes y después del tratamiento se muestra en la gráfica número 8.

Tabla 9. PICAD intensidad.

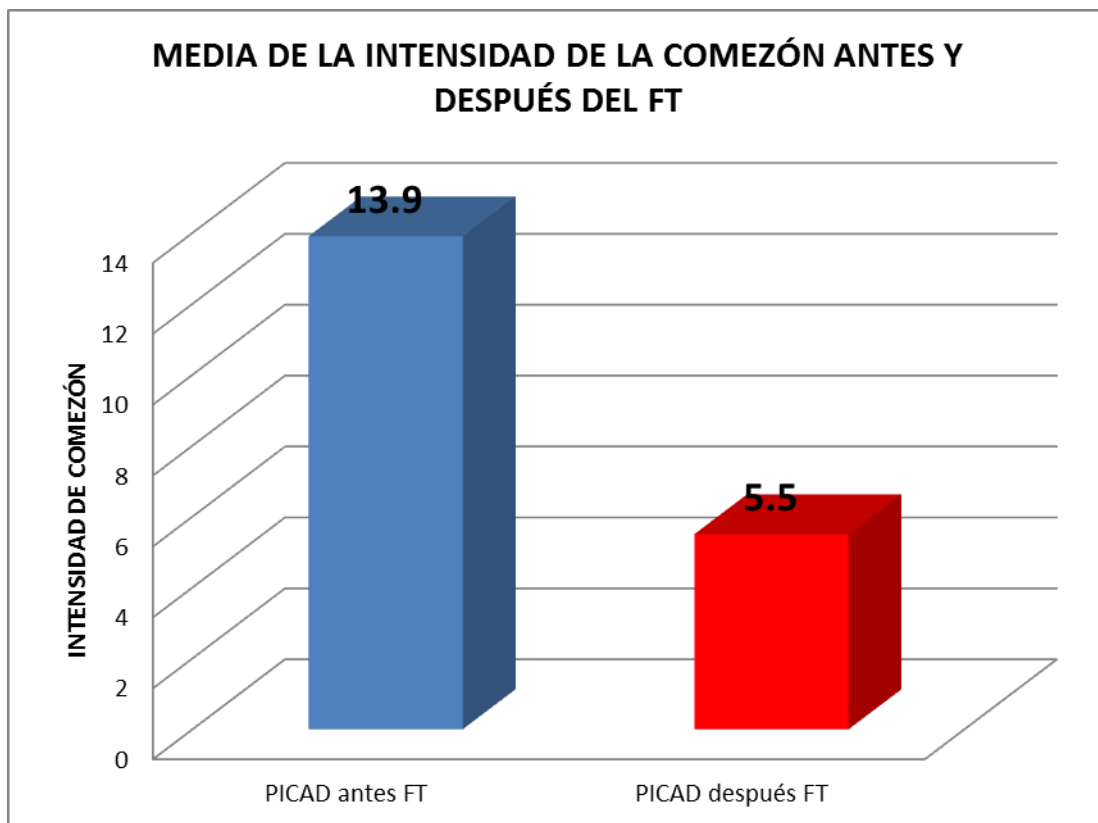
| PACIENTE | PICAD ANTES | PICAD DESPUES | DIFERENCIA |
|------------------|-------------|---------------|------------|
| Golden Retriever | 15 | 5 | 10 |

| | | | |
|---------------------|----|----|----|
| Pastor Belga | 16 | 6 | 10 |
| Coquer americano | 13 | 10 | 3 |
| West Higland | 6 | 2 | 4 |
| Cruza de Labrador | 14 | 7 | 7 |
| Cruza de Beagle | 18 | 8 | 10 |
| Doberman | 22 | 7 | 15 |
| Cruza West Higland | 5 | 2 | 3 |
| Bull terrier Ingles | 10 | 3 | 7 |
| Poodle | 20 | 5 | 15 |

Gráfica 6. PICAD para intensidad de comezón, que compara la respuesta al tratamiento con FT antes y después de su administración en los sujetos de estudio.



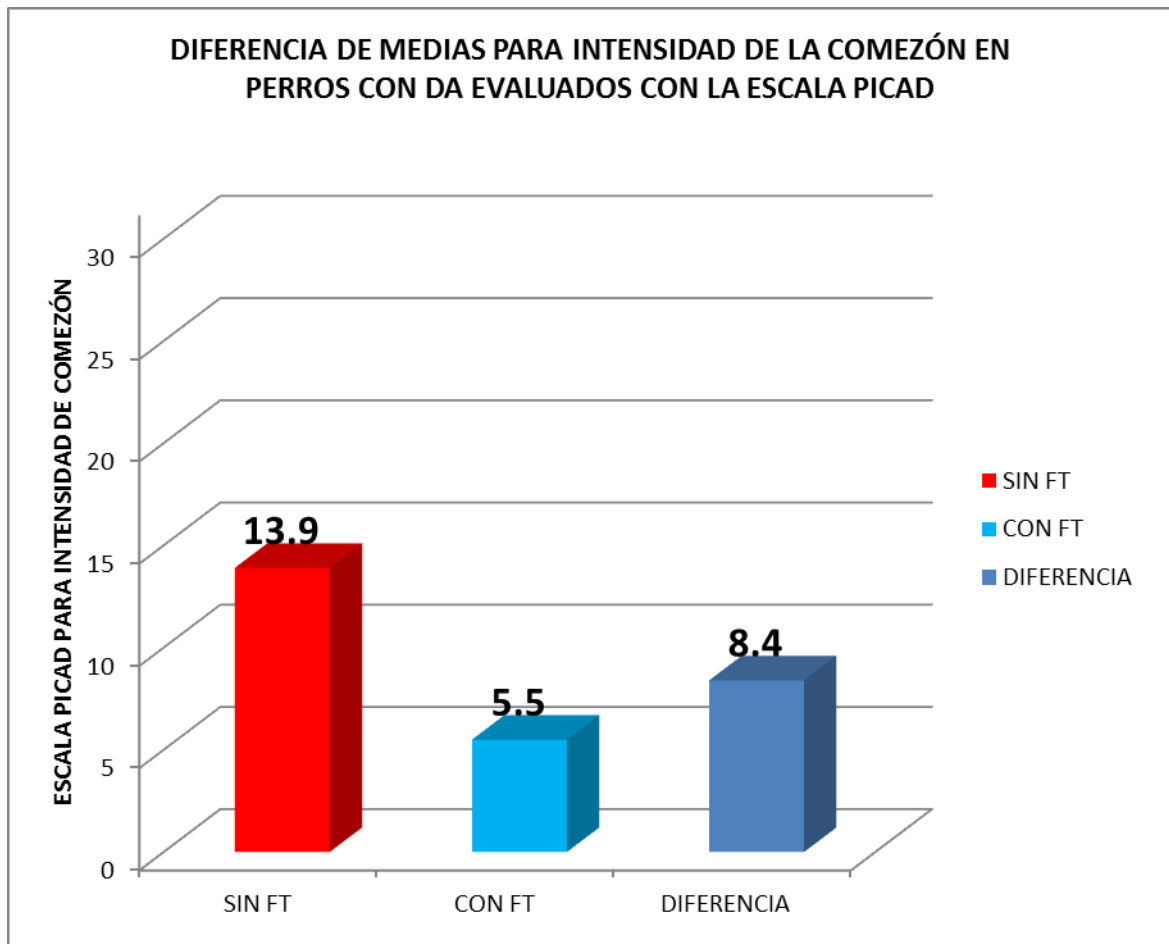
Gráfica 7. Medias de intensidad del PICAD antes y después del tratamiento con el factor de transferencia.



La media de intensidad de comezón entre los pacientes de estudio antes del tratamiento con factor de transferencia, fue de **13.90** puntos de comezón, con una varianza de **31.44** y una desviación estándar de **5.60**, con un coeficiente de variación del **40.28%** y un error del **1.77**.

La media de intensidad de comezón entre los pacientes de estudio después del tratamiento fue de **5.50** puntos de comezón, con una varianza de **6.77** y una desviación estándar de **2.63**, con un coeficiente de variación del **47.81%** y un error del **0.833**.

Gráfica 8. Diferencia de medias para intensidad de comezón valorada con la escala PICAD en perros con DA sin FT y con FT.



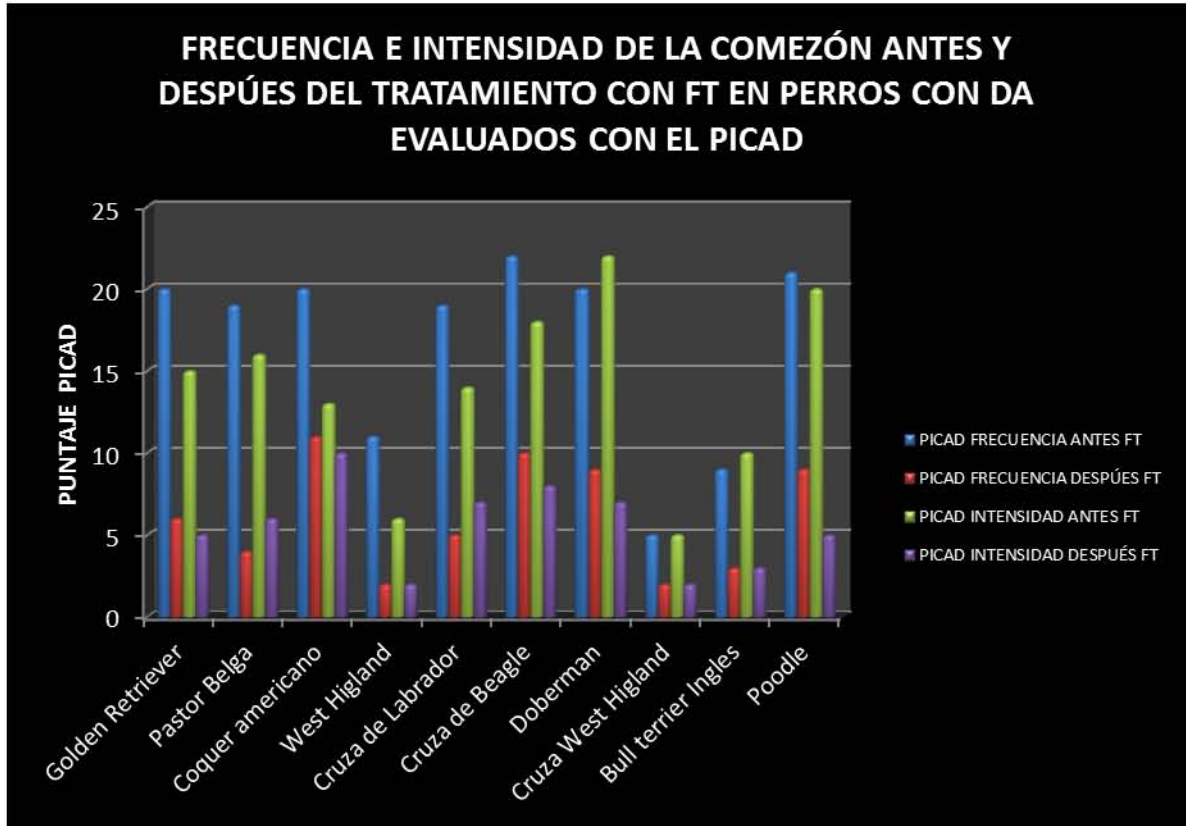
La media de la diferencia en intensidad de comezón antes y después del tratamiento con el FT entre los perros de estudio fue de **8.4** puntos de comezón, con una varianza de **19.77** y una desviación estándar de **4.44**, con un coeficiente de variación del **52.85%**, y un error del **1.4**.

Prueba T de Student para muestras relacionadas diferencia de intensidad de la comezón antes y después del tratamiento con factor de transferencia en perros con dermatitis atópica, con 9 grados de libertad y un 95% de confianza (superior a 11.5 e inferior a 5.23) tuvo una significancia bilateral de **.0005**.

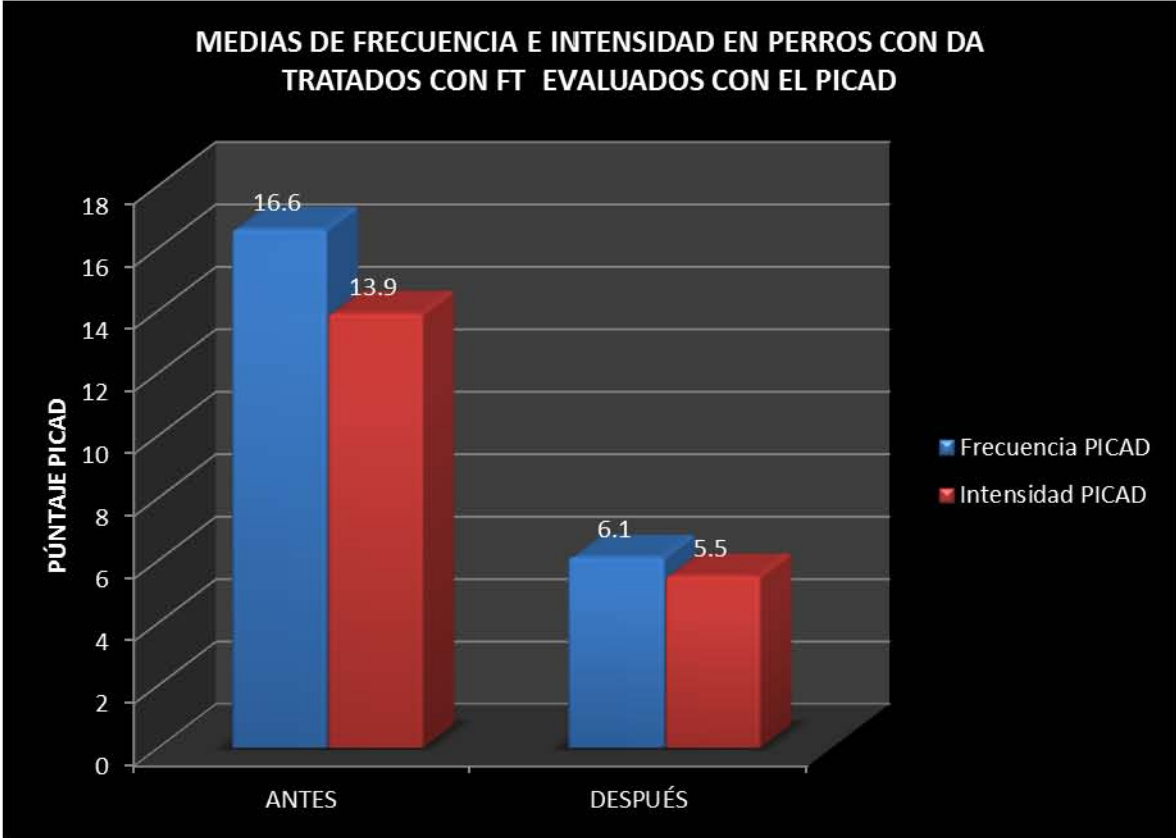
Conglomerado del puntaje para intensidad y frecuencia de la comezón en perros con dermatitis atópica, evaluados con la escala PICAD (pruritus index canine atopic dermatitis).

Los resultados de la valoración con la escala del PICAD en los 10 sujetos de estudio en cuanto a la intensidad y frecuencia de la comezón antes y después del tratamiento con el factor de transferencia reportados en totales y media de puntaje, se muestra en la gráfica 9 y 10 respectivamente.

Gráfica 9. Conglomerado de valores totales obtenidos en los perros de estudio con la escala PICAD para frecuencia e intensidad antes y después del tratamiento con FT.



Gráfica 10. Conglomerado de medias en los perros de estudio para frecuencia e intensidad, obtenidas con la escala PICAD antes y después del tratamiento con FT.



Resultados de la recuperación clínica dermatológica.

Los 10 pacientes de estudio, fueron evaluados a través de imágenes fotográficas tomadas el día 0 que se considera sin tratamiento e inicio de tratamiento, y al día 10 pos tratamiento que se considera final del tratamiento.

Paciente Golden Retriever, hembra, 2.1 años y 29.7 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 20 puntos y para intensidad de 15 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 6 puntos y para intensidad de 5 puntos en escala del 0 al 32.

Foto 1. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra la zona interdigital del miembro torácico izquierdo la presencia de eritema, alopecia, hiperpigmentación, pápulas, liquenificación y costras en espacio interdigital de miembro torácico derecho, con un patrón de distribución unilateral y un patrón de configuración difuso.

Foto 2. Con tratamiento de factor de transferencia, día 10.



Se muestra la zona interdigital del miembro torácico izquierdo, ligero eritema localizado y melanotrichia con un patrón de distribución unilateral y un patrón de configuración localizada.

Paciente Pastor belga, macho, 2.5 años y 22.4 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 19 puntos y para intensidad de 16 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 4 puntos y para intensidad de 6 puntos en escala del 0 al 32

Foto 3. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra la zona palmar del miembro torácico derecho, alopecia y eritema en la zona de los carpos a nivel palmar con un patrón de distribución bilateral y un patrón de configuración localizado.

Foto 4. Con tratamiento de factor de transferencia, día 0.



Se muestra la zona del miembro interdigital y palmar del miembro torácico derecho, hipotricosis con un patrón de distribución unilateral con un patrón de configuración localizado.

Paciente Coquer americano, macho, 2.8 años y 12.2 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 20 puntos y para intensidad de 13 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 11 puntos y para intensidad de 10 puntos en escala del 0 al 32.

Foto 5. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra la zona interdigital del miembro torácico derecho, hiperpigmentación con un patrón de distribución unilateral y un patrón de configuración difuso.

Foto 6. Con tratamiento de factor de transferencia, día 10.



Se muestra la zona interdigital del miembro torácico derecho, hiperpigmentación con un patrón de distribución unilateral y un patrón de configuración difuso.

Paciente West Highland Terrier, hembra, 3.2 años y 9.1 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 11 puntos y para intensidad de 6 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 2 puntos y para intensidad de 2 puntos en escala del 0 al 32.

Foto 7. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra la zona interdigital y palmar del miembro torácico derecho, eritema, alopecia y melanotriquia con un patrón de distribución unilateral y un patrón de configuración difuso.

Foto 8. Con tratamiento de factor de transferencia, día 10.



Se observa la zona interdigital del miembro torácico derecho, eritema, hipotricosis y melanotriquia con un patrón de distribución unilateral y un patrón de configuración localizado.

Paciente Cruza de labrador, macho, 3 años y 31.7 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 19 puntos y para intensidad de 14 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 5 puntos y para intensidad de 7 puntos en escala del 0 al 32

Foto 9. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra la zona interdigital del miembro torácico derecho, eritema, liquenificación, pápulas y alopecia, con un patrón de distribución unilateral y un patrón de configuración difuso.

Foto 10. Con tratamiento de factor de transferencia, día 10.



Se muestra la zona interdigital del miembro torácico derecho, alopecia y eritema con un patrón de distribución unilateral asimétrico y un patrón de configuración localizado.

Paciente Cruza de beagle, macho, 2.3 años y 15.9 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 22 puntos y para intensidad de 18 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 10 puntos y para intensidad de 8 puntos en escala del 0 al 32

Foto 11. Sin tratamiento de factor de transferencia, día 0.



Se muestra en zona interdigital y palmar de miembros torácicos eritema, alopecia, melanotrichia y melanoderma, con un patrón de distribución bilateral simétrico, y un patrón de configuración difuso.

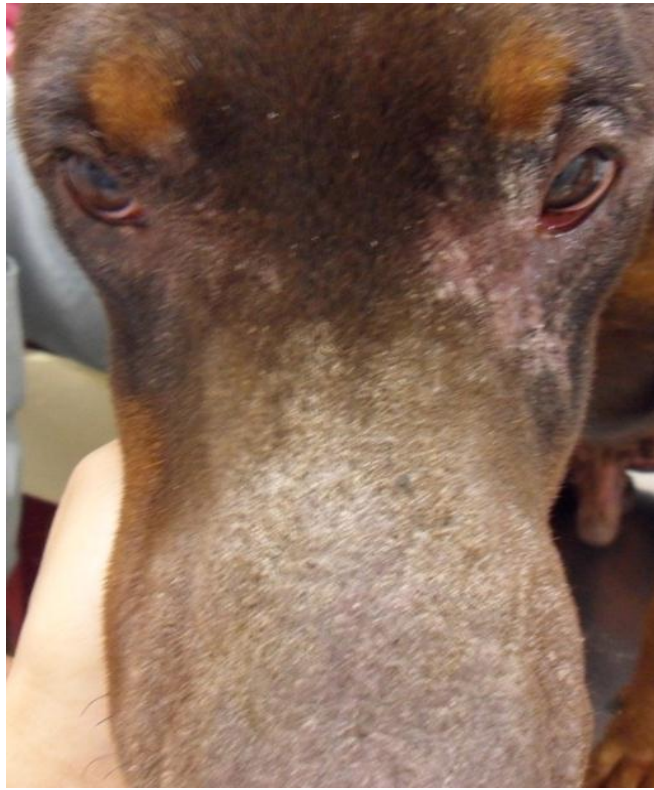
Foto 12. Con tratamiento de factor de transferencia, día 10.



Se muestra en miembros torácicos, eritema e hiptriosis, con un patrón de distribución simétrico bilateral y un patrón de configuración difuso.

Paciente Doberman, hembra, 3 años y 24.1 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 20 puntos y para intensidad de 22 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 9 puntos y para intensidad de 7 puntos en escala del 0 al 32.

Foto 13. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra en la región fácil eritema, alopecia, costras, liquenificación y excoriaciones, con un patrón de distribución simétrico bilateral y un patrón de configuración difuso.

Foto 14. Con tratamiento de factor de transferencia, día 10.



Se muestra en la región facial, alopecia con un patrón de distribución asimétrico y un patrón de configuración localizado.

Paciente Cruza West Highland Terrier, hembra, 2.5 años y 10.1 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 5 puntos y para intensidad de 5 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 2 puntos y para intensidad de 2 puntos en escala del 0 al 32.

Foto 15. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra la región del abdomen, en el cual se observa eritema, alopecia e hiperpigmentación con un patrón de distribución simétrico bilateral y un patrón de configuración difuso.

Foto 16. Con tratamiento de factor de transferencia, día 10.



Se muestra la región del abdomen, en el cual se observa eritema, alopecia e hiperpigmentación con un patrón de distribución simétrico bilateral y un patrón de configuración difuso.

Paciente Bull Terrier, hembra, 3.5 años y 27.3 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 9 puntos y para intensidad de 10 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 3 puntos y para intensidad de 3 puntos en escala del 0 al 32.

Foto 17. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra en la zona interdigital de miembro torácico derecho eritema, pápulas y alopecia, con un patrón de distribución unilateral y configuración difusa.

Foto 18. Con tratamiento con factor de transferencia, día 10.



Se muestra en la zona interdigital de miembro torácico derecho eritema, pápulas y alopecia, con un patrón de distribución unilateral y configuración localizada.

Paciente Poodle, hembra, 4 años y 7.3 kg de peso. Al inicio del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 21 puntos y para intensidad de 20 puntos en una escala del 0 al 32. Al final del tratamiento presentó un PICAD para frecuencia de 9 puntos y para intensidad de 5 puntos en escala del 0 al 32.

Foto 19. Sin tratamiento con factor de transferencia, día 0.



Se muestra en la región de las flexuras de miembros torácicos, eritema, alopecia, hiperpigmentación, pápulas y liquenificación, con un patrón de distribución simétrico bilateral y un patrón de configuración difuso.

Foto 20. Tratamiento con factor de transferencia, día 10.



Se muestra la región de las flexuras de miembros torácicos eritema, alopecia, hiperpigmentación y liquenificación, con un patrón de distribución simétrico bilateral y un patrón de configuración difuso.

6.-DISCUSIÓN

6.1.-Valoración clínica.

Los animales de estudio no mostraron ninguna otra signología que muestre complicación de otro sistema aparte del tegumentario, ya que como indica Griffin y DeBoer (2001) las manifestaciones clínicas descritas por más de 60 años en los perros atópicos son en su mayoría cutáneas. Sin embargo, la publicación que reporta la primera descripción de la atopia canina fue en perros que manifestaban estornudos, lagrimeo con irritación de la conjuntiva, acompañados de numerosas ronchas en cara y cuerpo, este perro fue comparado en manifestaciones clínicas a las reportadas en humanos que padecían la “fiebre del heno” (Wittich, 1941).

Otro caso bien documentado fue descrito 19 años después del primer reporte original, este perro manifestaba conjuntivitis, lagrimeo y prurito, tales manifestaciones se resolvían espontáneamente en el otoño e invierno (Patterson, 1960).

Una posible explicación a la ausencia de signos clínicos del aparato respiratorio en nuestros sujetos de estudio, es lo observado por Patterson (1960), el describió que en el perro que se le diagnosticó atopia, confirmado mediante la transferencia pasiva a un receptor humano y a un perro, y saliendo positivo a la liberación de histamina con el antígeno de ambrosía en sangre completa. Se le realizó también una prueba de provocación a la exposición de ambrosía por medio de una cámara de nebulización, de manera interesante el autor reporta que el asma únicamente fue inducido al exponer al perro a concentraciones que están por arriba de las encontradas de forma natural en el medio ambiente, rinorrea, lagrimeo y conjuntivitis fueron observados al exponerlo a bajas concentraciones de alérgenos.

Por lo que probablemente nuestros sujetos de estudio y los perros atópicos en general, no tienen contacto con concentraciones de alérgenos por arriba de las medio ambientales y no desarrollan signos respiratorios con relativa frecuencia.

6.2.-Resultados de coproparasitoscópico, hemograma y química sanguínea.

Todos los sujetos de estudio fueron perros con esquemas preventivos de vacunación y desparasitación vigentes, con lo que se mantuvo una correlación con las evaluaciones de heces las cuales fueron por consiguiente negativas a huevecillos de parásitos gastrointestinales. Sin embargo, como reporta Parham (2012) los individuos infestados de parásitos rara vez sufren de enfermedades alérgicas.

Varios factores pueden contribuir a la resistencia de los sujetos parasitados por helmintos a la alergia. Uno es el hecho de que el parásito activa una respuesta Th2 que produce valores elevados de IgE. Solo una pequeña fracción de la IgE es específica para el parásito; el resto es altamente heterogéneo y representa el producto de la activación policlonal e inespecífica de linfocitos T y B. La IgE inespecífica compite con IgE específica de parásito, o cualquier IgE específica de alérgeno, por la unión al FcεRI en mastocitos, basófilos y eosinófilos activados. Esto limita el grado en que la unión de antígeno parasitario a IgE específica desencadena mecanismos efectores mediados por IgE, lo cual permitiría al parásito escapar. Otro factor es la inducción por parte del parásito de poblaciones celulares de linfocitos T reguladores (Treg).

Por lo antes mencionado estos pacientes tendrían una mayor predisposición a manifestar alergia. Con respecto al hemograma, que en los perros de estudio salieron dentro de rangos, esto se correlaciona con lo que reporta Scott, et al (2012), dando énfasis en que las eosinoflias periféricas y tisulares son raras en perros atópicos, al menos que estos también tengan ectoparásitos, hipersensibilidad a insectos o endoparásitos.

Los resultados de la química sanguínea en nuestros sujetos de estudio no presentaron ninguna alteración, lo que corresponde a la ausencia de reportes en la literatura de cambios en estos parámetros en individuos atópicos, sin complicaciones con otras enfermedades.

6.3.-Alergenos.

En todos los sujetos de estudio se evidenciaron alergenios medio ambientales a través de las pruebas intradérmicas. Lo que corresponde a lo reportado por Park et al., (2000), el cual describe que el criterio general aceptado para el diagnóstico de la dermatitis atópica canina incluye signos e historia clínica compatibles, con evidencia de la IgE alérgeno específica a través de pruebas intradérmicas, lo cual confirma la DA. Siendo consideradas estas pruebas como el mejor método (Halliwell, 1990; Willense, 1986).

Con relación a los alergenios inoculados estos corresponden en su elección de uso a lo reportado en un estudio realizado en la ciudad de México por Larenas., et al (2009), en el cual se tuvo por objetivo conocer los diferentes alergenios utilizados por la comunidad médica de alergólogos humanos en el país, reporto en cuanto al uso de pólenes de arboles, siendo el de mayor frecuencia (70%) *Fraxinus* (fresno) y *Ligustrum* (trueno) así como *Populus* (álamo), de *Quercus* (encino) y de *Schinus* (pirul), en cuanto a pólenes de pastos, el de mayor empleo es *Cynodon dactylon* (pasto de Bermunda), seguido de *Holcus lanatus*, *Holcus halepensis* (zacate), en cuanto a maleza es *Artiplex* (chamizo, avena) (100%) y *Ambrosia* (80%). Extractos de ácaros, insectos y otros inhalables: *Dermatophagoides pteronyssinus* (68%) y *farinae* (62%), *Periplaneta americana* (53%) y *Blatella germánica* (13%) hongos: *Aspergillus* (68%) y *Alternaria* (62%) (Larenas et al., 2008, Bernstein et al., 2008, Esch 2008), así como lo encontrado por Nolasco (2010) en su práctica privada de identificación de alergenios en perros (Comunicación personal).

En este estudio los alergenios encontrados fueron *Dermatophagoides farinae* (*D.farinae*) presente en 7 perros de los 10 (70%), *Shinus molle* (*Pirul*) fue positivo en 4 de 10 (40%) individuos, *Ctenocephalides felis* (Pulga) se evidencio en 2 de 10 animales (20%), *Amaranthus hybridus* (*Amaranto*), *Rizhopus nigricans* (*Rizhopus*), *Phleum pratense* (zacate Timothy), *Rumex crispus* (Lengua de vaca), *Fraxinus americana* (Fresno), *Agropyron repens* (Pasto), *Formica* (Hormiga) y *Periplaneta americana* (Cucaracha) fueron positivos 1 vez en diferentes sujetos de estudio (10% respectivamente). Por lo que *D. farinae* fue el alérgeno más importante en frecuencia (70%) evidenciado a través de las pruebas intradérmicas en perros atópicos secundario al medio ambiente con manifestación clínica de dermatitis.

Dermatophagoides farinae es el principal alérgeno involucrado en la dermatitis atópica canina, tanto en Japón, Estados Unidos y Europa (Park et al., 2000; Nesbitt et al., 1984; Scott, 198; Lian y Halliwell, 1998; Scott and Griffin, 1995; Griffin and

Deboer, 200; Chanthick et al., 2008). En un estudio realizado en Japón por Park et al., (2000), se evaluaron 95 perros atópicos a través de las pruebas de intradérmicas y pruebas serológicas, encontrando como principal alérgeno en ambas pruebas a *D. farinae*, como segundo alérgeno más importante cedro, posteriormente artemisa y por último mezcla de pastos, si consideramos que estos últimos mencionados corresponden a la vegetación representativos de Japón, tendríamos una correlación con lo encontrado en este estudio, ya que: amaranto, zacate Tymoathy, fresno, lengua de vaca y pasto corresponden a la vegetación endémica de la ciudad de México.

En otro estudio realizado en Tailandia, donde se evaluó la correlación de lesiones con la presencia de diferentes grupos de alérgenos, se encontró a *D. farinae* como el principal alérgeno causante de lesiones en perros con DA, correspondiendo con lo encontrado en este trabajo. Así mismo se tiene una correlación con lo reportado en humanos, en el que el alérgeno más importante es *Dermatophagoides farinae* (Nuttall et al., 2001),

Este aeroalergeno es de distribución mundial y se relacionan en la mayoría de los casos con manifestaciones clínicas alérgicas clásicas: rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma alérgica y dermatitis atópica. Los paciente se sensibiliza después de exposiciones repetitivas al alérgeno hasta desarrollar los síntomas clínicos de la respuesta alérgica (Larenas et al., 2008), las proteínas aéreas producidas por los ácaros de polvo y cucarachas tienen una actividad proteolítica innata en la piel que puede contribuir de manera más importante al reconocimiento de este ácaro por el sistema inmune de la piel del paciente atópico, con respecto a otros alérgenos (Jeong et al., 2008; Bussmann et al., 2006).

Las proteínas de los ácaros de polvo consisten en proteasas serina cisteína. Esas proteasas alteran las uniones epiteliales, degranulan eosinófilos y activan queratinocitos, causando un incremento en la producción de IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF) (Bussmann et al., 2006), dicho mecanismo podría facilitar la sensibilización de manera más importante a este alérgeno.

Las razas que fueron positivas a *D. farinae* son: Pastor Belga, Cruza de Beagle, Doberman, Cruza de West Higland White Terrier, Bull Terrier Ingles y Poodle. A Pirul: Golden Retriever, West Higland White Terrier, Cruza de labrador y cruza de West Higland White Terrier. La presencia de reacciones positivas a determinado alérgeno no presenta una predisposición racial, como lo reporta Chanthick et al., (2008), en donde se evaluaron 114 perros, 63 machos y 51 hembras, de diferentes razas y de edades de 9 meses a 11 años, no se encontró una correlación entre la raza y la presencia de un determinado alérgeno. Esto se puede deber a variaciones regionales existentes, y esta predisposición podría cambiar a través del tiempo.

Por ejemplo en un estudio que comparó dos evaluaciones con un intervalo de 4 años, realizado por Halliwell and Gorman en 1989, se encontró que el Setter Ingles no fue una raza predispuesta en el periodo de 1968 a 1969, pero de 1973 a 1974 sí lo fue. En otro estudio que se realizó en las razas Pastor Alemán y Poodle Francés, siendo las razas con la más alta prevalencia de DAC, sin embargo cuando la prevalencia fue ajustada en razón de la población local, estas dos razas fueron determinadas con un riesgo bajo (Griffin and DeBoer, 2001).

Solo unos pocos estudios han reportado un riesgo relativo comparando la población popular (Halliwell and Schwartzman, 1971; Scott, 1981; Carloti and Costargent, 1994, Griffin and DeBoer, 2001), estos estudios de varios periodos de tiempo y localizaciones geográficas sin incluir a México, reportaron las siguientes razas con un alto riesgo: beauceron, boston terrier, setter ingles, boxer, shar-pei, cocker spaniel, dálmata, bulldog ingles, fox terrier, schnauzer miniatura, pug, west higland white terrier y yorkshire terrier. Razas con un riesgo bajo: cocker spaniel, dachshund, doberman pincher, pastor alemán, pointer y poodle. De estas razas reportadas corresponde con este estudio el west higland white terrier y poodle, con lo que estos informes no se correlacionan en su mayoría a lo encontrado en este estudio, posiblemente asociado a la variación regional (Griffin and DeBoer, 2001).

6.4.-Evaluación de la comezón.

La frecuencia e intensidad de la comezón fue evaluada a través de la escala estandarizada a nivel mundial para la valoración del prurito, PICAD (Carlotti et al., 2009), dicha escala valora la frecuencia e intensidad de la comezón en 8 áreas anatómicas determinadas por la distribución de las lesiones en el perro con dermatitis atópica, en un puntaje de 0 como ausencia de comezón y 32 como máximo de comezón.

Teniendo en cuenta la puntuación más alta para frecuencia e intensidad de la comezón de 32 puntos podemos observar que ninguno de nuestros pacientes de estudio de forma individual tuvo la sumatoria más alta (32 puntos) al inicio del tratamiento (22 puntos de frecuencia e intensidad), ya que su media de frecuencia fue 16.6 antes del inicio del tratamiento y su media de intensidad fue de 13.9 antes del inicio del tratamiento (51.87 % y 43.43% de frecuencia e intensidad respectivamente, del total máximo de comezón evaluado a través del PICAD).

Así mismo ninguno de los perros de estudio de forma individual tuvo un control total de la comezón al finalizar el tratamiento con el factor de transferencia (3 puntos de frecuencia e intensidad), ya que su media de frecuencia fue de 6.1 después de terminado el tratamiento con FT y su media de intensidad fue de 5.5 al finalizar el tratamiento (19.06% y 17.18% de frecuencia e intensidad respectivamente de la reducción de la comezón con respecto al puntaje máximo evaluado con el PICAD). Con lo que se observó que los pacientes de este estudio tratados con una unidad de factor de transferencia al día durante 10 días, generó un control del prurito en frecuencia del 32.81% y en intensidad de 26.25%.

El método de control del paciente atópico aceptada a nivel mundial es a través de la inmunoterapia alérgeno específica, también conocida como hiposensibilización. La Organización Mundial para la Salud (OMS) reporta una disminución de los síntomas, no una eliminación de los mismos, pero al grado de que el paciente tenga una buena calidad de vida (Bousquet et al., 1998). En la práctica médica veterinaria ha sido el tratamiento de elección para los perros con DA, ya que es el único tratamiento biológico sin efectos adversos a largo tiempo y con un control sobre el prurito (Olivry y Sousa, 2001).

Su eficacia radica entre el 60% y 80% sobre el control de la comezón (Griffin y Hillier, 2001). El control sobre la comezón que se observó en los sujetos de estudio tratados con el factor de transferencia fue menor (32.81% y 26.25%), comparado con la desensibilización alérgeno específica (60% a 80%), sin embargo con respecto a lo

reportado por la OMS sobre el efecto de la inmunoterapia alérgeno específica sobre la disminución de los síntomas, nuestros sujetos de estudio también presentaron un control significativo de la comezón. Sin embargo en otro reporte Park et al., (2000), encontró un control de la comezón del 30.5% en perros atópicos positivos a pólenes, lo que correspondería en parte a lo reportado en este estudio y se tendría valores de respuesta similares sobre el control del prurito. En otro estudio Olivry et al., (2001), reporta una eficacia de la desensibilización alérgeno específica de un 50% a un 100%.

Debido a que la dermatitis atópica tiene diferentes implicaciones inmunológicas y anatómicas, su control con una sola variable terapéutica es difícil (DeBoer, 2004). Por otro lado existe una gran cantidad de evidencia que demuestra la importancia de la integridad de la barrera cutánea y su disfunción se relaciona con la severidad de la comezón de la DA en humanos y perros (De Benedetto et al., 2009; Halliwell, 2011).

En los perros con DA se identificaron anomalías en los genes estructurales de la proteína estructural filagrina (Palmer et al., 2006; Marsella et al., 2009; Chervet et al., 2009). La pérdida transepidérmica de agua también es uno de los defectos descritos en perros atópicos (Hightower et al., 2008). Las ceramidas están reducidas en la piel lesionada y lesionada de perros atópicos (Yoon et al., 2011), las esfingosina también se encuentran disminuidas en la piel de los perros atópicos (Baumer et al., 2001; Inman et al., 2001).

El factor de transferencia es considerado un inmunomodulador (Lunn y Rush, 2004), como inmunomodulador trabaja específicamente o inespecíficamente y diferentes niveles del sistema inmune, puede inhibir o intensificar selectivamente poblaciones o subpoblaciones de células para la respuesta inmune (Martínez, 2005), las células blanco del factor de transferencia son los linfocitos T, células NK, monocitos y macrófagos (Basten y Croft, 1978; Kirkpatrick, 1985) su función más importante en los pacientes atópicos es suprimir las respuesta Th2 (Kirkpatrick et al., 1995; Frank, 2010), así como de forma experimental se observó en ratones incremento en la producción de IFN- γ , lo que favorece un perfil de Th1 y sus citocinas.

Debido a que los individuos atópicos presentan un desbalance Th1, teniendo poblaciones más altas de Th2 y estas poblaciones se regulan de manera recíproca a través de sus citocinas (IFN- γ e IL-4 respectivamente) (Olivry et al., 1996; Marsella y López, 2007; Olivry et al., 1997; Hostetler et al., 2010; Jeong et al., 2008; Busmann et al., 2006; Boralevi et al., 2008; Martín, 2002; Abbas et al., 1996; Nuttall et al., 2002; Campbell y Kirlwood, 1993; Jin et al., 2009; Tamura et al., 2004; Thomson et al., 1993; van der Heijden et al., 1991; van Reijssen et al., 1992; Koning et al., 1997; Slotter et al., 2011; Romagnani et al., 1997; Tizard, 2000; Paul, 1991; Gessner et al., 2005; Lauber et al., 2010).

El factor de transferencia podría estar actuando en los perros con dermatitis atópica de forma exclusiva en el defecto inmune, y no en otros defectos reportados en los pacientes atópicos, como son los de la barrera cutánea (De Benedetto et al., 2009). Esto podría explicar el por qué la utilización del factor de transferencia como único tratamiento no controló en su totalidad la comezón.

Por otro lado existen reportes que confirman que los perros con dermatitis atópica crónica la presencia de citocinas y poblaciones celulares en las lesiones son del

perfil Th1 (Muraille y Leo, 1999, DeBoer, 2004)) por lo que el factor de transferencia pudiese funcionar parcialmente, si el mecanismo de regulación inmunológica en los perros atópicos fuese inducir un incremento de IFN- γ , y consecuente disminución por retroalimentación negativa de los linfocitos Th2 (Olivry et al., 1999; Schlotter et al., 2011).

Los corticosteroides son la mejor droga con eficacia clínica en pacientes con DA, su mecanismo de acción es por represión de genes (Bosscher et al., 2000), que codifican citocinas, proteínas quimiotácticas, enzimas pro-inflamatorias y moléculas de adhesión (Barnes, 1998). Sin embargo los glucocorticoides afectan muy poco a los linfocitos B en comparación con los linfocitos T, por lo que no inhiben a los anticuerpos (Cohn, 1997), en contraste pueden inducir la síntesis de IgE (Jabara et al., 2001). Debido a su potente efecto sobre la Inmunopatología de la DA, los glucocorticoides son recomendados por la Academia Americana de Asma e Inmunología, como el “estándar de atención para le paciente alérgico” pero por breves periodos de tiempo y en forma tópica (Leugn et al., 1997; Drake et al., 1992; Sidbury y Hanifin, 2000).

Sin embargo existen reportes de un gran número de efectos adversos de los corticosteroides, entre los que se encuentran: atrofia del sitio de inoculación, hialinización colagenosa dérmica, vesiculación subepidérmica (Kimura y Doi, 1999; Gross et al., 1997). En un estudio en perros donde se administró prednisona oral, se observó una reducción del prurito del 57% (Paradis et al., 1991), en otro estudio realizado por Ferrer y colaboradores, reportaron una reducción del 56% del prurito (Ferrer et al., 1999), con lo que la comezón no es controlada en su totalidad, o en su porcentaje más alto.

Esto corresponde con lo encontrado en nuestros sujetos de estudio, los cuales no tuvieron una desaparición de la comezón, pero sí un control cercano al reportado al utilizar glucocorticoides. Los efectos secundarios reportados por las administraciones orales de glucocorticoides son: hiperadrenocorticismos, poliuria, polidipsia, alopecia, polifagia, obesidad, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, infecciones microbianas, todas estas poniendo en riesgo la vida del paciente en diferentes grados (Olivry y Sousa, 2001). El factor de transferencia no tiene efectos adversos reportados en seres humanos o modelos animales (Kirpatrick, 2000).

Con respecto al uso de antihistamínicos para el control de la dermatitis atópica, se basa en su efecto en los receptores H1 en vasos sanguíneos, musculo liso de vías aéreas, tracto gastrointestinal, corazón y sistema nervioso central (DeBoer y Griffin, 2001). Los mecanismo de acción reportados son: inhibición de mediadores inflamatorios liberados de mastocitos y basófilos (Lippert et al., 1995), disminución de la migración de células inflamatorias (Varney et al., 1996) y disminución de las moléculas de adhesión (Ciprandi et al., 1996), estos efectos podrían bloquear en parte la fase tardía de la alergia (Simons, 1988).

Desafortunadamente los antihistamínicos no son tan exitosos en reducir el prurito asociado con la dermatitis atópica en perros, teniendo efectos del 17% al 28% (Hill y Olivry, 2001; Slater et al., 1999; Cook et al., 2004), por lo que en comparación con lo observado en los animales de estudio, se concluye que el factor de transferencia tiene un mejor efecto sobre el control de la comezón que los antihistamínicos. Por otra parte los efectos adversos de los antihistamínicos son: sedación, efectos

anticolinérgicos, temblores, ataxia, hiperestesia, hipersalivación, incremento del prurito, jadeo, excitación, toxicosis, efectos cardiacos, entre otros (Weissenburger et al., 1999).

El factor de transferencia no tiene efectos adversos reportados en seres humanos o modelos animales (Kirpatrick, 2000), por lo que es una mejor opción de tratamiento para el control del prurito (32.8% y 26.2% frecuencia e intensidad respectivamente, contra 17% al 28% para antihistamínicos), y por no poseer efectos adversos reportados u observados en los sujetos de estudio.

7.-CONCLUSIONES

El tratamiento de la dermatitis atópica canina utilizando el FT, controló de manera significativa la comezón en los sujetos de estudio.

El tratamiento con el FT como única terapia, no elimina la comezón en los pacientes con dermatitis atópica.

El FT tiene un control sobre la comezón en perros con dermatitis atópica, similar a lo reportado por la literatura al emplear glucocorticoides orales

El FT no superó el control de la comezón en perros con dermatitis atópica, comparado con lo que reporta la literatura al emplear la inmunoterapia alérgica específica.

El FT supera el porcentaje de control reportado por la literatura de los antihistamínicos sobre la comezón en pacientes con dermatitis atópica.

8.-BIBLIOGRAFÍA

- Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science*. 2002;296:1653-1655.
- Abbas, A. K., Murphy, K. M., Sher, A., 1996. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383, 787-793.
- Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2000(55): 256-666.
- Aichberger, K.J. et al. (2005) Hom s 4, an IgE-reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calcium-binding proteins, can induce Th cell type 1-mediated autoreactivity. *J. Immunol*. 175, 1286–1294
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:152-169.
- Ando M, Takahashi Y, Nishikawa M, et al. Constant and steady transgene expression of interferon- γ by optimization of plasmid construct for safe and effective interferon- γ gene therapy. *J Gene Med*. In press, 2012.
- Arala-Chavez, M.P., Horsmanheimo, M., Goust, J. M. and Fudenberg. H. H., 1978. In *Immunological Engineering*. Jirsch, D. w., ed. P. 35, MTP Press, Lancaster.
- Baron JM, Lüscher B. IL-31 Expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:5.
- Basten, A. and Croft, S., 1978. In *Immunological Engineering*. Jirsch, D. W., ed. p. 83. MTP Press, Lancaster.
- Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*. 2011;13:11-22.
- Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin. Sci*. 1998(94): 557-572
- Baumer W, Stahl J, Sander K, et al. Lack of preventing effect of systemically and topically administered H(1) or H(4) receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2011;20:577-581.
- Baumer W, Roßbach K, Mischke R, et al. Decreased concentration and enhanced metabolism of sphingosine- 1-phosphate in lesional skin of dogs with atopic dermatitis: disturbed sphingosine-1-phosphatase homeostasis in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2011;131: 266-268.

Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:S1-148

Belloni B, Andres C, Ollert M, et al. 2008. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:423-427.

Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Bogunie-wicz M, Yao L, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:418-425.

Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358:1483–1494. [PubMed: 18385500]

Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010; 22:125–137. [PubMed: 20548901]

Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1998(102):558-562.

Boralevi F, Hubiche T, Leaute-Labreze C, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants-determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*. 2008;63(2):205-2010.

Brandt, B., Sivaprasad, U., 2011. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 10, 1-21.

Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118 (6): 1292-1298.

Campbell, K. L. & Kirkwood, A. R. (1993) Effect of topical oils on transepidermal water loss in dogs with seborrhea sicca. In: *Advances in Veterinary Dermatology*, vol. 2 (Ihrke, P. J., Mason, K., & White, S. D.), pp. 157–162. Pergamon Press, New York, NY.

Carlotti, D. N., Costargent, F., 1994. Analysis of positive skin tests in 449 dogs with allergic dermatitis. *Eur. J. Comp. An. Pract.* 4, 42-59

Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*. 2002;296:1655-1657.

Catharina, M.M., Damme, V., Willemse, T., Dijik, V.A., Haagsman, P.H., Veldhuizen, J.A., 2009. Altered cutaneous expression of β -defensins in dogs with atopic dermatitis. *Mol. Immunol*, 46: 2449-2455.

Chamlin, S. L., Kao, J., Frieden, I. J., Sheu, M. Y., Fowler, A. J., Fluhr, J. W., Williams, M. L. & Elias, P. M. (2002) Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J. Am. Acad. Dermatol*. 47:198–208.

- Chervet L, Galichet A, McLean WHI, et al. Missing C-terminal filaggrin expression, NfκB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2010;19:343-346.
- Chi KH, Myers JN, Chow KC, Chan WK, Tsang YW, Chao Y, et al. Phase II trial of systemic recombinant interleukin-2 in the treatment of refractory nasopharyngeal carcinoma. *Oncology* 2001;60:110-115.
- Chapman, M.D. et al. (2007) Nomenclature and structural biology of allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119, 414–420
- Chamberlain, K.W., 1974. Atopic (allergic) dermatitis. *Vet. Clin. Am.* 4, 29-39
- Chanthick C, Anaman S, Buathet K. The prevalence of positive intradermal allergy tests in 114 dogs with atopic dermatitis in the Bangkok metropolis, Thailand. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 126: 256-262. 2008.
- Ciprandi G, Prozato C, Passalacqua G, Ricca V, Grogan J, Mela GS, Varese P, Bertolini C, Bagnasco M, Canonica GW. Topical axelstine reduced eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells: an antiallergic activity *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996(98):1088-1096.
- Cohn LA. The influence of corticosteroids on host defense mechanisms. *J. Vet. Intern. Med.* 1991(5):95-104
- Cohn LA. Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.* 1997(12):150-156.
- Cook Christopher P, Scott WD, Miller HW, Kirker EJ, Cobb SM. Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: A single-Blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J* 2004(45):414-417
- Coca AF, Cooke RA., 1923 On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol.* 8: 163-166.
- Cramer, R. et al. (1996) Humoral and cell-mediated autoimmunity in allergy to *Aspergillus fumigatus*. *J. Exp. Med.* 184, 265–270
- De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J. Neuroimmunol.* 2000(109):16-22
- De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009; 129:14–30.
- DeBoer, J. D., 2004. Canine Atopic Dermatitis: New Targets, New Therapies. *J. Nutr.* 134, 2056-2058.
- Dhople, V., Krukemeyer, A., Ramamoorthy, A., 2006. The human β-defensin-3, an

antibacterial peptide with multiple biological functions. *Biochim. Biophys. Acta* 1758, 1499–1512.

Drake LA, Ceilly RI, Cornelison RL, Dobes WA, Dorner W, Goltz RW, Lewis CW, Salasche SJ, Chanco Turner ML. Guidelines of care for atopic dermatitis. *American Academy of Dermatology. J. Am. Acad. Dermatol.* 1992(26):458-485.

Esch RE. Grass pollen allergens. *Clin Allergy Immunol* 2008; 21: 107-26

Estrada PS. Cabezas Quiroga R et al. El factor de transferencia como agente terapéutico. *Temas de inmunofarmacología: los inmunoestimulantes.* 1993: 19-37

Estrada Parra. (2007). Indications, usage and dosage of the transfer factor, *Revista Alergia México* Vo. 54 No. 4 julio-agosto. P 134-139

Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., Picco, F. 2009. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet. Immunol.* 21, 23-31

Fedorov, A.A. et al. (1997) The molecular basis for allergen crossreactivity: crystal structure and IgE epitope mapping of birch pollen profilin. *Structure* 5, 33–45

Foster AP. Immunomodulation and immunodeficiency. *Veterinary Dermatology* (2004). 15: 115-26.

Fudenberg, H. H., Wilson, G. B., Goust, J. M., Nekam, K. and Smith, C.L. 1980. In *Thymus, Thymic Hormones and T Lymphocytes.* p. 391. Academic Press. London.

Gambichler, T., Skrygan, M., Tomi, N.S., Altmeyer, P., Kreuter, A., 2006. Changes of antimicrobial peptide mRNA expression in atopic eczema following phototherapy. *Br. J. Dermatol.* 155, 1275–1278.

Gambichler, T., Skrygan, M., Tomi, N.S., Othlinghaus, N., Brockmeyer, N.H., Altmeyer, P., Kreuter, A., 2008. Differential mRNA expression of antimicrobial peptides and proteins in atopic dermatitis as compared to psoriasis vulgaris and healthy skin. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 147, 17–24.

Gessner, A., Mohrs, K., Mohrs, M., 2005. Mast cells, basophils, and eosinophils acquire constitutive IL-4 and IL-13 transcripts during lineage differentiation that are sufficient for rapid cytokine production. *J. Immunol.* 174, 1063–1072.

Goodbourn S, Didcock L, Randall R.E Interferons: cell signaling immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *Journal of General Virology* (2000). 81: 2341-64.

Griffin, C. E. & Hillier, A. (2001) The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 81: 363–383.

Gross TL, Walder EJ, Ihrke PJ. Subepidermal bullous dermatosis due to topical corticosteroid therapy in dogs. 1997(8):127-131.

Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:1420–1432. [PubMed: 21419481]

Hall MN, Rosenkrantz WS, Hong JH, et al. Evaluation of the potential use of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Therap.* 2010;11:E1-E14.

Hamid, Q., Boguniewicz, M. & Leung, D. Y. (1994) Differential in situ cytokine gene expression in acute vs. chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 94:870–876.

Halliwell, R.E.W., Schwarzman, R.M., 1971. Atopic disease in the dog. *Vet. Record* 89, 209-213.

Halliwell REW, Schwartzman RM, Rockey LH. Antigenic relationship between human and canine IgE. *Clin Exp Immunol.* 1972;10:399-407.

Halliwell, R.E.W. 1990. Clinical and immunological aspects of allergic skin diseases in domestic animals. Pp. 91-117. In: *Advances in Veterinary Dermatology, Vol.1* Balliere Tindall, London

Halliwell, R.E.W. Symposium Proceedings. Allergic Skin Disease. WCVD. 2012. P 8-10

Halliwell REW, the members of the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006; 114-8.

Hasegawa A. Sakurai T. Iwasaki T. A placebo-controlled, double-blinded study of recombinant interferon-gamma in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* (2004). 15 (suppl 1): 55

Hightower K, Marsella R, Creary E. Evaluation of trans-epidermal water loss in canine atopic dermatitis: a pilot study in beagle dogs sensitized to house dust mites. *Vet Dermatol.* 2008;19:108.

Hill PB, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis V: Biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 2001;81:187–197.

Hiller, A., Griffin, E.C., 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): Incidence and prevalence. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 81, 147-151.

Hirsch, T., Jacobsen, F., Steinau, H.U., Steinstraesser, L., 2008. Host defense peptides and the new line of defence against multiresistant infections. *Protein Pept. Lett.* 15, 238–243.

Hofer, M. F., Harbeck, R. J., Schlievert, P. M. & Leung, D. Y. (1999) Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J. Invest. Dermatol.* 112: 171–176.

Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technology Assessment* (2000). 4: 1-191

Howell, M.D., Boguniewicz, M., Pastore, S., Novak, N., Bieber, T., Girolomoni, G., Leung, D.Y., 2006. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin. Immunol.* 121, 332–338.

Hostetler MD, Kaffenberger BS, Hostetler MD, Zirwas J. The role of Airborne Proteins in Atopic Dermatitis 2010(3):1, 22-25

Inman AO, Olivry T, Dunston SM, et al. Electronic microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet Pathol.* 2001;38:720-723.

Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol.* 1966; 97:75-85.

Jabara HH, Brodeur SR, Geha RS. Glucocorticoids upregulate CD40 ligand expression and induce CD40L-dependent immunoglobulin isotype switching. *J. Clin. Invest.* 2001(107):371-378.

Jeong SK, Kim HJ, Youm JK, et al. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(8): 1930-1939

Jin H, Kumar L, Mathias C, Zurakowski D, Oettgen H, Gorelik L, Geha R. Toll-like receptor 2 is important for the TH1 response to cutaneous sensitization. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL.* 2008; 10(8): 875-884.

Kapsenberg, M.L. et al. 2000. Atopic allergy: a failure of antigen-presenting cells to properly polarize helper T cells. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 162, S76-S80.

Kapoor S, Patel SA, Kartan S, et al. Tolerance-like mediated suppression by mesenchymal stem cells in patients with dust mite allergy-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011.

Keitzman M. Eicosanoid levels in canine inflammatory skin disease. In Von Tscherner C, Halliwell REW (eds): *Advances in Veterinary Dermatology*, vol 1. London: Balliere Tindall, 1990, pp 211-220.

Kimura T, Doi K. Dorsal skin reactions of hairless dogs to topical treatment with corticosteroids. *Toxicol. Pathol.* 1999(27):528-535

Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene.* 2002;285:1-24.

Kim ST, Lee KM, Park HJ, Jin SE, Ahn WS, Kim CK. Topical delivery of interleukin-13 antisense oligonucleotides with cationic elastic liposome for the treatment of atopic dermatitis. *J Gene Med.* 2009;11: 26-37.

Kim S, Kim H-J, Yang HS, et al. IL-31 serum protein and tissue mRNA levels in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2011;23:468-473.

Kirkpatrick C.H. (1996). Activities and characteristics of transfer factors. *Biotherapy*, 13-16

Klesius, P. H., Fudenberg, H. H. and Smith, C. L. 1980. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect Dis.* 3, 247.

Kisich, K.O., Carspecken, C.W., Fiéve, S., Boguniewicz, M., Leung, D.Y., 2008. Defective killing of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human α -defensin-3. *J. Allergy Clin. Immunol.* 122, 62–68.

Koning, H., Neijens, H.J., Beart, H.J., Orange, A.P., Savelkoul, H.F.J., 1997. T-cell subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. I. Analysis of IL-4 and IL-13 mRNA expression and protein production. *Cytokine* 9. 416-426.

Koning, H., Neijens, H.J., Beart, H.J., Orange, A.P., Savelkoul, H.F.J., 1997. T-cell subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. I. Analysis of IL-5 and IL-10 mRNA expression and protein production. *Cytokine* 9. 427-436.

Larenas LD, Arias CA, Guidos FA, Cid PM. Alérgenos usados en las pruebas cutáneas en México. *Alergia México.* 2009: 56(2): 41-47.

Larenas LD, Pereira A, Rodríguez-Pérez N. Mecanismos de acción de la inmunoterapia. En: Méndez J, Huerta-López J, Bellanti J, Ovilla-Martínez R, Escobar-Gutiérrez A, editores. *Alergia enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* Vol. 1. 1ª ed. México: Médica Panamericana, 2008.

Larenas LD, Pereira A, Rodríguez-Pérez N. Mecanismos de acción de la inmunoterapia. En: Méndez J, Huerta-López J, Bellanti J, Ovilla-Martínez R, Escobar-Gutiérrez A, editores. *Alergia enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* Vol. 1. 1ª ed. México: Médica Panamericana, 2008.

Lauber, B., Marti, E., Plattet, P., Urwyler, A., Farooq, M., Schmidt, G.F., Welle, M., Zurbriggen, A., Janda, J., 2010. Distinct reactivities of interleukin-4-specific antibodies with recombinant and native canine interleukin-4 in various assays. *Vet. Immunol.* 137: 310-316.

Lawrence, H. S. 1955. *J. Clin. Invest* 34, 219.

Lawrence, H. S. and Pappenheimer, A. M., 1956. *J. Exp. Med.* 104, 321.

Leyden, J. J. & Kligman, A. M. (1977) The case for steroid-antibiotic combinations. *Br. J. Dermatol.* 96: 179–187.

Leung, DY, Hanifin JM, Charlesworth EN, Li JT, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J, Fineman S, Lee FE, Nicklas RA, Spector SL. Disease management of atopic dermatitis: a practice parameter. Joint task force on practice parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology Work Group on Atopic Dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997(79):197-211

Leung D.Y.M. (2000). Atopic Dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J. All. Clin. Immunol.* 105, 860-876

Leung, D. Y. M. (2003) Atopic dermatitis. *Lancet* 361: 151–160.

Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004;113:651-657.

Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Kiessling U, Czarnetzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxyloratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp. Dermatol.* 1995(4):272-276.

Lian, T.M and Halliwell, R.E.W. Allergen-specific IgE and IgG antibodies in atopic and normal dogs. *Vet. Immunol, Immunopathol.* 66:203-223: 1998.

Lourenco-Martins AM, Delgado E, Neto I, et al. Allergic conjunctivitis and conjunctival provocation tests in atopic dogs. *Vet Ophthalmol.* 2011;14:248-256.

Lund, E.M., Armstrong, P.J., Kirk, C.A., Kolar, L.M., Klausner, S.J., 1999. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 214, 1336-1341.

Martin-Mateos MA. Monoclonal antibodies in pediatrics: use in prevention and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35:145-150.

Maeda S, Fujiwara S, Omori K, et al. Lesional expression of thymus and activation-regulated chemokine in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2002;88:79-87.

Maeda S, Tsukui T, Saze K, et al. Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005;103:83-92.

Marsella R, Samuelson D, Harrington L. Immunohistochemical evaluation of filaggrin polyclonal antibody in atopic and normal beagles. *Vet Dermatol.* 2009;20:547-554.

Marsella R, Olivry T, Maeda S. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high IgE beagles. *Vet Dermatol.* 2006;17:111-120.

- Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Studies on the route of access of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Vet Dermatol.* 2006;17:306-312.
- Maeda, S., Tsukui, T., Saze, K., Masuda, K., Ohno, K., Tsujimoto, H. and Iwabuchi, S. 2005. Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 103: 83–92.
- Martin, S., Johannes, M., Simon, J., 2002. Advances in allergy research-basic and clinical science make progress. *TRENDS in Immunology.* 23, 329-330
- Mayer, C. et al. (1999) Humoral and cell-mediated autoimmune reactions to human acidic ribosomal P2 protein in individuals sensitized to *Aspergillus fumigatus* P2 protein. *J. Exp. Med.* 189, 1507–1512.
- Marsella, R. and Olivry, T. 2003. Animal models of atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* 21: 122–133.
- Maeda, S., Ohmori, K., Yasuda, N., Kurata, K., Sakaguchi, M., Masuda, K., Ohno, K. and Tsujimoto, H. 2004. CC chemokine receptor 4-positive cells in the peripheral CD4+ cells in dogs with atopic dermatitis or experimentally sensitized to Japanese cedar pollen. *Clin. Exp. Allergy* 34: 1467–1473.
- Morren, M. A., Przybilla, B., Bamelis, M., Heykants, B., Reijnaars, A., Degreef, H., 1994. Atopic dermatitis: triggering factors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 31, 467-473.
- Muraille, E., Leo, O., 1999. Revisiting the Th1/Th2 paradigm. *Scand. J. Immunol.* 47, 1-9.
- Muller, G. H. & Kirk, R. W. (2002) Canine atopy. In: *Small Animal Dermatology*, 2nd ed., pp. 398–408. W. B. Saunders, Philadelphia, PA.
- Natter, S. et al. (1998) Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients. *FASEB J.* 12, 1559–1569.
- Nesbitt, G.H., 1978. Canine allergic inhalant dermatitis: a review of 230 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 172, 55-60.
- Neumann, G., Gutgesell, C., Fliegert, F., Bonifer, R., Hermann, F., 1996. Comparative analysis of the frequency of house dust mite specific and non-specific Th1 and Th2 cells in skin lesions and peripheral blood of patients with atopic dermatitis. *J. Mol. Med.* 74, 401-406.
- Novak, N., Kruse, S., Kraft, S., Geiger, E., Kluken, H., Fimmers, R., Deichmann, K. A. & Bieber, T. (2002) Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 119:870–875.

- Nomura, I., Goleva, E., Howell, M.D., Hamid, Q.A., Ong, P.Y., Hall, C.F., Darst, M.A., Gao, B., Boguniewicz, M., Travers, J.B., Leung, D.Y., 2003. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J. Immunol.* 171, 3262–3269.
- Nuttall, T. J., Knight, P. A., McAleese, S. M., Lamb, J. R. & Hill, P. B. (2002) Expression of TH1, TH2, and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 32: 789–795.
- Olivry, T., Dean, G.A., Tompkins, M.B., Dow, J.L., Moore, P.F. Toward a canine model of atopic dermatitis: amplification of cytokine-gene transcripts in the skin of atopic dogs. *Exp. Dermatol.* 1999(8): 204-211.
- Olivry, T., Moore, P. F., Affolter, V. K. & Naydan, D. K. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 1996(288): 579–585.
- Olivry, T., Naydan, D. K. & Moore, P. F. Characterization of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *Am. J. Dermatopathol.* 1997(19): 477–486.
- Olivry, T., Guaguere, E., Heripret, D. Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol a prostaglandin E1 analogue: an open study. *J. Dermatol. Treat.* 1997(8):243-247.
- Olivry, T., Dunston, S. M., Murphy, K. M. & Moore, P. F. Characterization of the inflammatory infiltrate during IgE-mediated late phase reactions in the skin of normal and atopic dogs. *Vet. Dermatol.* 2001(12): 49–58.
- Ong, P.Y., Ohtake, T., Brandt, C., Strickland, I., Boguniewicz, M., Ganz, T., Gallo, R.L., Leung, D.Y. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2002(347):1151–1160.
- Oyoshi MK, He R, Kumar L, et al. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol.* 2009;(102):135-226.
- Park SJ, Ohya F, Yamashita K, Nishifuji K, Iwasaki T. Comparison of Response to Immunotherapy by Intradermal Skin Test and Antigen-Specific IgE in Canine Atopy. *J. Vet. Med. Sci.* 62(9):983-988, 2000.
- Pastore, S., Mascia, F., Giustizieri, M. L., Giannetti, A. & Girolomoni, G. (2000) Pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 48: 497–504.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwaitkowski A, et al. Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-446.

- Patterson R, Sparks DB. The passive transfer to normal dogs of skin test reactivity, asthma and anaphylaxis from a dog with ragweed pollen hypersensitivity. *J Immunol.* 1962;88:262.
- Patterson, R. et al. (1986) Human antibodies against formaldehyde human Mserum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 79, 53–59
- Paul, W.E., 1991. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood* 77, 1859–1870.
- Pernis AB, Rothman PB. JAK-STAT signaling in asthma. *J Clin Invest.* 2002;109:1279-1283.
- Picco, F., Zini, E., C., Naegeli, C., Bigler, B., Rufenacht, S., Roosje, P., Gutzwiler, M. E., Wilhelm, S., Pfister, J., Meng, E., Fravot, C., 2008. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet. Dermatol.* 19, 150-155.
- Prausnitz C, Kustner H. Studien über die Überimfindlichkeit. *Zentralb Bakt.* 1921;86:160-169.
- Prélaud P, Guagueère E, Alhaidari Z. Re-evaluation of the diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Rev Med Vet.* 1998;149:1057-1064.
- Ramírez del Pozo ME, Contreras Contreras E, et al. Omalizumab (an anti-IgE antibody) in the treatment of severe atopic eczema. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21:416-417.
- Rapaport, F. T., Lawrence, H. S., Millard, J.W., Pappagianis, D. and Smith, C.E. 1959. Transfer of delayed hypersensitivity to Coccidioidin in man.
- Reedy, L.M., Miller, W.H., Willemse, T. (Eds.), 1997. *Allergic Skin Diseases of the Dog and Cat*, 2nd Edition. W.B. Saunders, London, UK, pp 33-44.
- Reiter LV, Tores SMF, Wertz PW. Characterization and quantification of ceramides in the non-lesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Vet Dermatol.* 2009;20:260-266.
- Romagnani, S., Parronchi, P., D'Elis, M.M., Romagnani, P., Annunziato, F., Piccinni, M.P., Manetti, R., Sampognaro, S., Mavilia, C., De Carli, M., Maggi, E., Del Prete, G.F., 1997. An update on human Th1 and Th2 cells. *Int. Arch, All Immunol.* 113, 153-156.
- Rothe, M.J., Grant-Kels, J.M., 1996. Atopic dermatitis: an update. *J. Am. Acad. Dermatol.* 35, 1-13
- Rocklin RE. (Ed.) *Histamine and H2 Antagonists in inflammation and Immunodeficiency.* Marcel Dekker, New York.

Rozzo S.J., Kirkpatrick C.H. (1992) Purification of transfer factors. *Mol. Immunol.* 29-82

Saridomichelakis, M.N., Koutinas, A.F., Gioulekas, D., Leontides, L., 1999. Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 69, 61-73.

Scott D.W, Miller W.H and Griffin C.E. Immunologic skin diseases. In: *Small Animal Dermatology*. 5th ed. Saunders. Philadelphia. 1995.

Scott D.W. Observations on canine atopy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 15:91-100.1981.

Schlotter YM, Rutten VP, Riemers FM, et al. Lesional skin in atopic dogs shows a mixed Type-1 and Type-2 immune responsiveness. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;143:20-26.

Scott DW, Miller WH Jr, Griffin CE. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology VI*. WB Saunders. Philadelphia:543–666. 2001.

Scott, D.W., 1981. Observations on canine atopy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17, 91-100.

Scott, D.W., Paradis, M., 1990. A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: small animal clinic, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, Quebec (1987-1988). *Can. Vet. J.* 31, 830-835.

Schlotter YM, Rutten VP, Riemers FM, et al. Lesional skin in atopic dogs shows a mixed Type-1 and Type-2 immune responsiveness. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;143:20-26.

Scott, D. W., Miller, W.H., Griffin, C., 2001. Skin immune system and allergic skin disease. In: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 6th Edition. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 543-666.

Schmid-Grendelmeier, P. et al. (2005) IgE-mediated and T cell mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115, 1068–1075.

Sediva A, Kaysurova J, Vernerova E, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:122-128.

Serfling E, Berberich-Siebelt F, Chuvpilo S, et al. The role of NF-AT transcription factors in T cell activation and differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1498:1-18.

Shibata, S., Maeda, S., Tsuchida, H., Fukata, Tsuneo., 2008. Phenotypic Analysis for a Cell Line of Canine Epidermal Keratinocytes. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 853-855.

Simon D, Hösli S, Kostylina G, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:122-128.

- Simons FER. 1988. Antihistamines. In: Middleton Jr., (Ed.), Allergy: Principles and Practice. Mosby. St. Louis. Pp. 612-637.
- Simpson, A., Maeda, S., Marsella, R., 2009. Temporal Dynamic Changes of Phenotypic Expression of Peripheral CD4 Cells during Environmental Allergen Challenge in an Experimental Model of Canine Atopic Dermatitis: A Pilot Study. *J. Vet. Med. Sci.* 71, 1177-1181.
- Slater JW, Zechnich AD, Hasby DG. Second-generation antihistamines: A comparative review. *Drugs* 1999;57:31–47.
- Sockolov ME, Alikhan A, Zargari O. Non-psoriatic dermatologic uses of monoclonal antibody therapy. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:319-327.
- Song Kim, M.D., Hyun-Je Kim, M.D., Yang, S.H., Eugene Kim, S.M., Ik-Soo Huh, B. S., Jun-Mo Yang, M.D., 2011. IL-13 Serum Protein and Tissue mRNA Levels in Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 4, 469-472.
- Ständer S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002;11:12-24.
- Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al, Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci.* 2003;23(15):6176-6180.
- Spitzauer, S. et al. (1994) Molecular characterization of dog albumin as a cross-reactive allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 93, 614–627
- Tamura T, Matsubara M, Takada C, Hasegawa K, Suzuki K, Ohmori K, et al. Effects of olopatadine hydrochloride, an antihistamine drug, on skin inflammation induced by repeated topical application of oxazolone in mice. *Br J Dermatol* 2004; 151:1133-42.
- Thatcher JD. The Ras-MAPK signal transduction pathway. *Sci Signal.* 2010;3:tr1.
- Thaiwat S, Sangasapaviliya A. Omalizumab treatment in severe adult atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29:357-360.
- T. Hasegawa A. A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon-gamma (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control. *Veterinary Dermatology* (2006). 17: 195-200.
- Thomson JA, Troutt AB, Kelso A. Contact sensitization to oxazolone: involvement of both interferon-gamma and interleukin-4 in oxazolone-specific Ig and T-cell responses. *Immunology* 1993;78:185-92.
- Thierry O, Sousa AC. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Vet. Immunology and Immunopathology.* 2001(81):317-322
- Tizard, I. R. (2000) Helper T cells and their response to antigen. In: *Veterinary Immunology, an Introduction*, 6th ed., pp. 98–109. W. B.

Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2010; 58:1–7. [PubMed: 20207111]

Uchi, H., Terao, H., Koga, T. & Furue, M. Cytokines and chemokines in the epidermis. *J. Dermatol. Sci.* 2000 (24) (Suppl.): S29–S38.

Varney V, Gaga M, Frew AJ, DeVos C, Kay AB. The effect of a single oral dose of prednisolone or cetirizine on inflammatory cells infiltrating allergen-induced cutaneous late reaction in atopic subject. *Clin. Exp. Allergy.* 1996(26):68-78.

Van der Heijden, F.L., Wierenga, E.A., Bos, J.D., Kapsenberg, M.L., 1991. High frequency of IL-4 producing CD4+ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J. Invest. Dermatol.* 97, 389-394.

Van Reijssen, F.C., Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M., Kalthoff, F.S., Maggi, E., Romagnani, S., Westland, J.K.T., Mudde, G.C., 1992. Skin derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J. All. Clin. Immunol.* 90, 184-193.

Valenta, R. et al. (1991) Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science* 253, 557–560.

Valenta, R. et al. (1998) Molecular characterisation of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J. Invest. Dermatol.* 111, 1178–1183.

Vestergaard, C., Bang, K., Gesser, B., Yoneyama, H., Matsushima, K. and Larsen, C. G. 2000. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J. Invest. Dermatol.* 115: 640–646.

Velling P, Skowasch D, Pabst S, et al. Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy. *Eur J Med Res.* 2011;16:407-410.

Weissenburger J, Noyer M, Cheymol G, Jaillon P. Electrophysiological effects of cetirizine, astemizol and D-sotalol in a canine model of long QT syndrome. *Clin. Exp. Allergy.* 1999(29):190-196.

Wertz PW. Epidermal lipids. *Seminars Dermatol.* 1992;11:106-113.

Werfel, T., Kapp, A., 1998. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 53, 731-739

Willemsse T. Canine atopic disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Pract.* 1986;27:771-778.

Wilhelm S, Kovalik M, Favrot C. Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2010;22:143-149.

Wittich FW. Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal. *J Allergy*. 1941;12:247-257.

Wilson, B. G., and H. H. Fundenberg. 1983. Is controversy about “transfer factor therapy” nearing an end. *Rev. Immunology Today*. Vo 4 No 6. 157.

Wilson, B. G., and H. H. Fundenberg. 1981. *Lymphokines*. 4, 107.

Wollenberg, A. M., Ehmann, M.L. Long Term Treatment Concepts and Proactive Therapy for Atopic Eczema. 2012. *Ann Dermatol*. Vol. 24. 3.

Yoon J-S, Nishifuji K, Sasaki A, et al. Alteration of stratum corneum ceramide profiles in spontaneous canine model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2011;20:732-736.

Zur G , Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: A retrospective study of 226 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part 1. Clinical features and allergy testing results. *Vet Dermatol*. 2002;13:89-102.