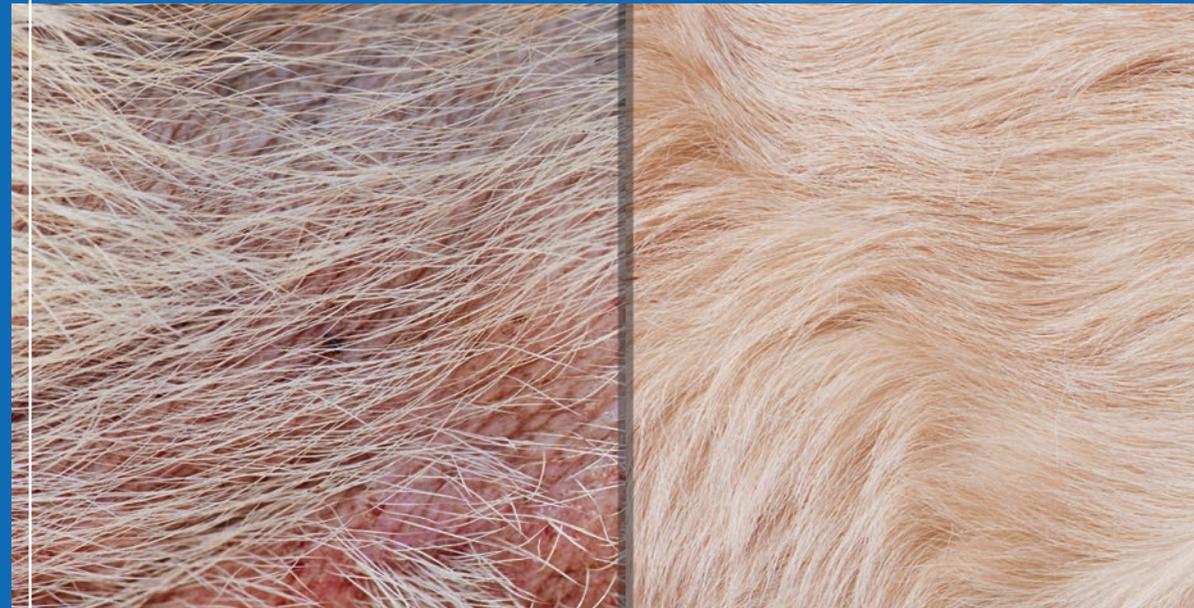


25 preguntas clave en

Dermorreparación en dermatitis atópica

AUTOR:

DR. ISAAC CARRASCO RIVERO



Y406027/0425

Con la colaboración de:

 **Bioiberica**


PERMANYER
Animal Health

¿Barrera de la piel comprometida?

Atopivet[®] la mantiene sana desde la 1^ª consulta

Hasta
2
meses de piel cuidada

- **Atopivet[®] Collar** contribuye al mantenimiento de la **integridad de una piel sana** hidratándola y nutriéndola.
- Contiene **Biosfeen[®]** extracto único de esfingolípidos de origen animal que contiene ceramidas y un alto contenido de esfingomielina.
- **La dermo-reparación** es un pilar fundamental en el manejo de las afecciones de la piel donde la barrera cutánea está comprometida, como la dermatitis atópica.

Perro pequeño y gato

Perro grande/mediano



25 preguntas clave en

Dermorreparación en dermatitis atópica

AUTOR:

DR. ISAAC CARRASCO RIVERO

Servicio de Dermatología
Hospital de referencia Anicura-Glòries
Barcelona



PERMANYER
www.permanyer.com



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2025 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: XXXXXXXXXXXX

Dep. Legal: XXXXXXXXXXXX

Ref.: 10777CBCN241

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Índice

Prólogo	V
1. ¿A qué nos referimos cuándo hablamos de la barrera cutánea?	1
2. ¿Qué hace que el estrato córneo sea una barrera tan eficiente?	2
3. ¿Qué importancia tienen los lípidos intercelulares en la estabilidad de la barrera cutánea?	3
4. ¿Es la barrera cutánea solo una barrera física?	4
5. ¿Qué papel juega la barrera cutánea en la fisiopatología de la dermatitis atópica canina?	5
6. ¿Qué sabemos sobre el papel que tienen las alteraciones en la filagrina en la fisiopatología de la dermatitis atópica canina?	6
7. ¿Existen alteraciones en los lípidos intercelulares de los perros con dermatitis atópica?	7
8. ¿Qué relación existe entre las alteraciones de la barrera cutánea y las infecciones de piel?	8
9. ¿Afectan las alteraciones en la barrera cutánea a la respuesta inmunitaria del paciente atópico?	10
10. ¿Afecta la respuesta inmunitaria/inflamatoria a la calidad de la barrera cutánea?	10
11. ¿Cómo puedo reconocer una barrera cutánea alterada?	12
12. ¿Cómo podemos medir objetivamente la integridad de la barrera cutánea en el perro?	12
13. ¿Las alteraciones de la barrera cutánea tienen relación con los diferentes fenotipos clínicos de la dermatitis atópica canina?	14
14. ¿Cómo podemos mejorar la calidad de la barrera cutánea en perros alérgicos, empezamos por disminuir la inflamación?	15
15. ¿A qué nos referimos cuando hablamos de dermorreparación?	15
16. ¿Afecta la dermorreparación a la expresión de filagrina y péptidos antimicrobianos en la piel de los perros atópicos?	16
17. ¿De qué herramientas terapéuticas dispongo para mejorar la barrera cutánea?	17
18. ¿En qué consisten los tratamientos dermorreparadores basados en esfingolípidos?	18
19. ¿Es mejor que los esfingolípidos se acompañen de glucosaminoglicanos durante el proceso de dermorreparación?	19
20. Si añadimos nucleótidos a la dermorreparación, ¿qué conseguimos?	20
21. ¿Es mejor utilizar tratamientos dermorreparadores orales o tópicos?	21
22. ¿Qué beneficios puede tener el uso de una terapia dermorreparadora impregnada en un collar?	22
23. ¿Qué sabemos sobre la barrera cutánea en el gato?	23
24. ¿Qué utilidad puede tener la dermorreparación en gatos alérgicos?	24
25. ¿Es mejor utilizar tratamientos dermorreparadores tópicos o sistémicos en el gato?	25

Prólogo

Los problemas dermatológicos son muy comunes en la clínica veterinaria diaria, llegando a suponer más del 20% del total de visitas. El prurito es el motivo de consulta en alrededor del 30-40% de estas visitas dermatológicas, siendo las dermatitis de origen alérgico la principal causa de picor en el perro y en el gato.

Entre ellas, la dermatitis atópica es la más común, y es una compleja dermatosis resultante de una respuesta inmunitaria inadecuada frente a alérgenos ambientales. Pero además existen otros actores implicados en la fisiopatología de la enfermedad, como desequilibrios en el microbioma cutáneo y cambios en las características fisicoquímicas de la epidermis, y más concretamente del estrato córneo.

El estrato córneo es la capa más externa de la piel, y es una compleja estructura en constante renovación, formada principalmente por queratinocitos especializados (corneocitos) y un «cemento» intercelular. En pacientes atópicos se han observado alteraciones tanto a nivel de la maduración celular como de la calidad y cantidad de las moléculas que forman dicho cemento intercelular; éstas pueden ser primarias o aparecer, además, como consecuencia de la propia inflamación que se produce durante los cuadros de dermatitis.

Cuando el estrato córneo no funciona de manera adecuada pierde sus características de barrera cutánea, primordiales para evitar la penetración de alérgenos y evitar el sobrecrecimiento de microorganismos, entre otras. A su vez, una barrera cutánea ineficiente permitirá la pérdida de moléculas tan esenciales como el agua, dando lugar a cuadros de xerosis y un ambiente cutáneo proinflamatorio.

Por tanto, cada vez es más evidente que cuando hablamos del manejo terapéutico de la dermatitis atópica debemos incluir en él acciones destinadas a mejorar las características del estrato córneo y, por tanto, de la barrera cutánea. Así, las diferentes técnicas de dermorreparación deberían estar contempladas en el arsenal terapéutico de todos los pacientes atópicos, en el marco de un tratamiento multimodal.

En este trabajo hacemos un repaso de las funciones y estructuras de la barrera cutánea, las alteraciones que se producen en pacientes atópicos y de las opciones de dermorreparación con evidencia científica de las que disponemos actualmente.

Isaac Carrasco Rivero

25 preguntas claves en:

Dermorreparación en dermatitis atópica

1. ¿A QUÉ NOS REFERIMOS CUÁNDO HABLAMOS DE LA BARRERA CUTÁNEA?

La piel es un fascinante órgano que recubre toda la superficie corporal, por lo que cabe destacar la más evidente de sus funciones, que es la de proteger al resto del organismo del medio externo, como si de una muralla se tratase; sin olvidar su implicación en otros muchos procesos de gran importancia, como el control de la temperatura corporal o la actividad endocrina y exocrina.

Es un órgano complejo formado por el tejido subcutáneo, la dermis y la epidermis, de más profundo a más superficial. Esta última, a su vez, se compone de cuatro estratos diferenciados: basal, espinoso, granuloso y córneo, siendo el último el más externo.

La epidermis es un epitelio en constante renovación gracias a la migración y transformación continua de queratinocitos. El estrato basal de la epidermis está formado por queratinocitos grandes, cuboidales y nucleados, que van a actuar como células madre para el resto de la epidermis. Éstos sufren grandes modificaciones estructurales hasta transformarse en los queratinocitos del estrato córneo (corneocitos), para posteriormente desprenderse continuamente de manera fisiológica (descamación).

Este proceso recibe el nombre de proceso de queratinización/cornificación, y permite la formación de una capa externa y compacta de queratinocitos sin núcleo (corneocitos) a partir de las células epidérmicas de estratos inferiores.

En él están implicadas múltiples moléculas, entre las que destacan algunas como la filagrina, que se encarga de ordenar y empaquetar los filamentos de queratina incluidos en los cuerpos lamelares de los queratinocitos del estrato granuloso, para dar lugar a la compactación celular necesaria durante la formación de los corneocitos. Así mismo, serán múltiples las moléculas y enzimas implicadas en la descamación de las células en su fase final.

Por tanto, el estrato córneo está formado principalmente por diversas capas de células planas y compactas, en constante renovación, que son las que confieren realmente a la piel su función de protección y aislamiento, de barrera cutánea. Esta transformación epitelial permitió la vida en la tierra y la salida de los animales de los océanos, ya que actúa como una sólida barrera para evitar la pérdida de moléculas tan importantes para la vida como el agua (evita la pérdida de agua transepidérmica). Del mismo modo, permite la gestión de las agresiones externas físicas, químicas o biológicas, evitando el paso de agentes que pueden causar daño al medio interno.

Pero, aun considerando la importancia estructural de los corneocitos en las funciones de protección, la barrera cutánea no es sólo una barrera física, sino que también es una barrera química, inmunitaria y microbiológica. Por lo tanto, es una estructura compleja en la que están orquestadas las funciones de múltiples actores.

Bibliografía

- Nishifuji K, Seon Yoon Ji. The stratum corneum: the rampart of the mammalian body. *Vet Dermatol* 2013;24(1):60-72. e15-6.
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008;17(12):1063-72.
- Rajkumar J, Chandan N, Lio P, et al. The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. *Skin Pharmacol Physiol* 2023;36(4):174-185.

2. ¿QUÉ HACE QUE EL ESTRATO CÓRNEO SEA UNA BARRERA TAN EFICIENTE?

Cuando pensamos en la barrera cutánea es fácil imaginarla como una barrera puramente física formada por los queratinocitos especializados del estrato córneo (corneocitos). Su estructura aplanada y su alta resistencia se consigue gracias a la organización de los filamentos de queratina intercelulares mediante la acción de proteínas como la filagrina. Además, durante el proceso de queratinización se forma una envoltura cornificada intracelular que añade resistencia estructural y mecánica a los queratinocitos maduros. Y por si eso fuera poco, éstos se encuentran unidos entre sí por fuertes uniones proteicas, como los corneodesmosomas.

Pero el estrato córneo no sólo está formado por queratinocitos anucleados y apilados, sino que la matriz hidrofóbica de lípidos intercelulares en la que se encuentran embebidos tiene también importantes funciones. Así, realmente tenemos que imaginar la barrera que forma el estrato córneo como una pared estable compuesta de ladrillos y cemento, siendo los corneocitos los ladrillos; y los lípidos intercelulares, el cemento.

Estos lípidos intercelulares se producen dentro de los cuerpos lamelares de los queratinocitos del estrato granuloso. Son lisosomas citoplasmáticos derivados del aparato de Golgi que acaban fusionándose con la membrana celular del queratinocito para liberar el material lipídico al espacio intercelular, entre los estratos granuloso y córneo.

La envoltura cornificada comentada previamente no sólo es proteica, sino que también tiene un importante componente lipídico que se une fuertemente a proteínas como la involucrina o la periplaquina. Además, presenta digitaciones que le permiten unirse también a los lípidos lamelares intercelulares. Así, cuando estos últimos son expulsados al espacio intercelular utilizarán estas uniones para organizarse de manera paralela a la superficie celular.

Con esto podemos afirmar que la estructura física formada por los corneocitos no sólo es estable gracias a las uniones proteicas intercelulares, sino también gracias a su interacción con los lípidos que ocupan el espacio entre ellos.

Bibliografía

- Nishifuji K, Seon Yoon Ji. The stratum corneum: the rampart of the mammalian body. *Vet Dermatol* 2013 Feb;24(1):60-72. e15-6.
- Rajkumar J, Chandan N, Lio P, et al. The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. *Skin Pharmacol Physiol* 2023;36(4):174-185.

3. ¿QUÉ IMPORTANCIA TIENEN LOS LÍPIDOS INTERCELULARES EN LA ESTABILIDAD DE LA BARRERA CUTÁNEA?

Junto con los queratinocitos del estrato córneo y sus fuertes uniones proteicas, los lípidos intercelulares permiten la estabilidad de la barrera cutánea.

Los cuerpos lamelares de los queratinocitos del estrato granuloso de la epidermis contienen lípidos polares, glicoesfingolípidos, esteroides libres y fosfolípidos que son expulsados al espacio intercelular (entre el estrato granuloso y el estrato córneo). Como resultado, se forma una matriz lipídica intercelular compuesta principalmente por ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol.

Las ceramidas componen alrededor del 30-50% de los lípidos intercelulares del estrato córneo y están formadas por un ácido graso y un esfingolípido. Se sintetizan *de novo* en los queratinocitos de las capas supra basales de la epidermis. Se incluyen en vesículas secretoras que acaban fusionándose con la membrana celular para verter su contenido entre el estrato granuloso y el córneo, donde se unen covalentemente a las proteínas de la envoltura cornificada de los corneocitos. Las ceramidas son fundamentales para mantener la impermeabilidad del estrato córneo, modular las funciones de otros lípidos y regular múltiples funciones celulares (como la diferenciación y apoptosis de queratinocitos).

Por su parte, los ácidos grasos libres juegan un papel importante en la homeostasia cutánea, mejorando la cicatrización, modulando la respuesta inflamatoria y participando activamente en el control de los microorganismos, entre otras funciones. Además, son importantes para un buen mantenimiento de uniones intercelulares, como los corneodesmosomas, contribuyendo así a su vez en la función de barrera física de la epidermis.

La mayoría del colesterol de la epidermis se sintetiza *in situ* y es fundamental también para mantener un correcto funcionamiento epidérmico, siendo importante su función en la regulación de la permeabilidad cutánea y para el ensamblaje de los cuerpos lamelares.

Todos estos lípidos intercelulares a su vez participan en el mantenimiento adecuado de la hidratación de la piel. Aunque cabe recordar que en el estrato córneo el agua se mantiene principalmente unida a factores naturales de hidratación, que son moléculas higroscópicas, algunas de ellas derivadas de la descomposición de la filagrina; o a la queratina intracelular, siendo ésta una cantidad de agua más constante y que dependerá menos de factores externos. El grado de hidratación de la epidermis aumenta en profundidad, observándose el mayor gradiente entre el estrato granuloso y el córneo (siendo este último el que menos nivel de hidratación presenta).

Junto con otros lípidos segregados por adipocitos o tejido glandular, los lípidos intercelulares protegen al estrato córneo de la oxidación y de la radiación ultravioleta. Además, confieren protección frente infecciones, ya que la microbiota cutánea está regulada en gran medida por los lípidos de superficie y su metabolismo.

Con todo esto podemos afirmar que los lípidos intercelulares, y su relación con los corneocitos, son fundamentales para un buen funcionamiento de la barrera cutánea (Fig. 1).

Bibliografía

- Meckfessel MH, Brandt S. The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):177-84.
- Nicolau A, Kendall AC. Bioactive lipids in the skin barrier mediate its functionality in health and disease. *Pharmacol Ther* 2024; 260:108681.
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008;17(12):1063-72.
- Uchida Y, Park K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol* 2021;22(6):853-866.

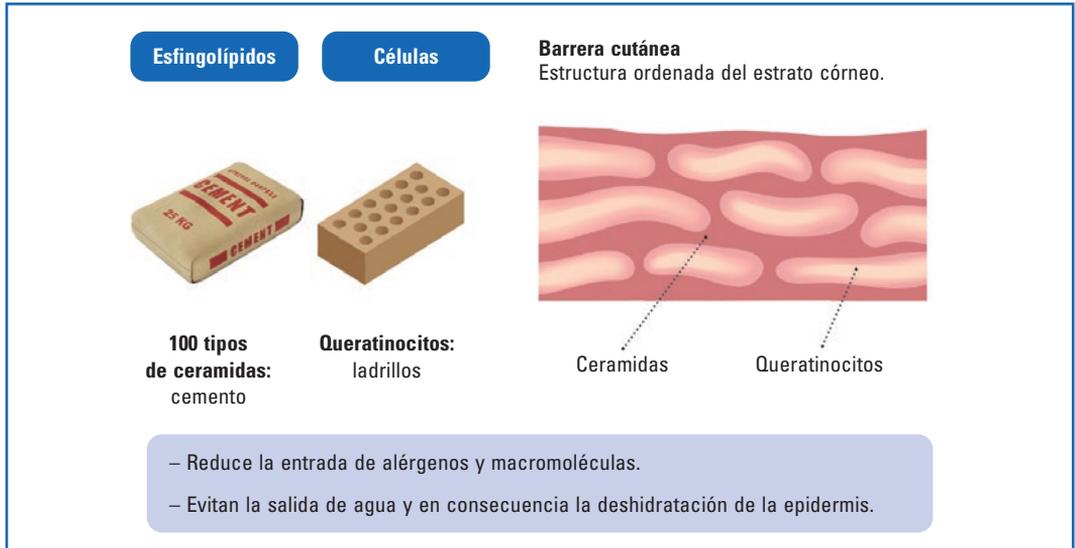


Figura 1. Representación esquemática de la estructura microscópica del estrato córneo, utilizando su semejanza a una pared de ladrillos y cemento (Imagen propiedad de Bioibérica).

4. ¿ES LA BARRERA CUTÁNEA SOLO UNA BARRERA FÍSICA?

A pesar de la evidente función física de protección de los queratinocitos y los lípidos intercelulares del estrato córneo, la barrera cutánea es una compleja estructura donde también existen otros actores implicados.

Los lípidos de superficie, generados en adipocitos y en tejido glandular, le confieren características de barrera química. Del mismo modo, múltiples moléculas permiten que el ambiente del estrato córneo sea ligeramente ácido, condicionando así la microflora que habita y dificultando el crecimiento de ciertos microorganismos. Las alteraciones en el pH pueden facilitar la proliferación de bacterias potencialmente patógenas (las cuales podrían desarrollar resistencia a algunos antibióticos con más facilidad por el mero hecho de verse inmersas en un ambiente básico), producir desequilibrios en la cantidad de ceramidas y potenciar la actividad de determinadas proteasas, lo que provocará la activación de citoquinas proinflamatorias.

La epidermis actúa además como barrera inmunitaria, ya que existen múltiples células residentes y transitorias con la capacidad de poner en marcha una respuesta inmunitaria innata y adaptativa; de hecho, los propios queratinocitos pueden producir alarminas y múltiples citoquinas como respuesta a determinadas agresiones, comportándose como células del sistema inmunitario y activando así a otras células efectoras como neutrófilos, macrófagos y linfocitos.

Por su parte, la microbiota que reside de manera fisiológica en la piel de los mamíferos le confiere unas características de barrera microbiológica. Los microorganismos que la componen (bacterias, virus, protozoos, hongos...) viven en armonía y simbiosis con el huésped, y es una relación que se ha ido consolidando durante miles de años. Esto hace que tengan un papel importante como reguladores de múltiples funciones del nicho que habitan, la piel. Así, los microorganismos comensales, y sus metabolitos, son capaces de modular la respuesta inmunitaria tanto innata como

adaptativa del hospedador, intervienen en el proceso de diferenciación epitelial de la epidermis y actúan como barrera de defensa contra la colonización de otros microorganismos patógenos. Por lo tanto, una microbiota sana es fundamental para un buen funcionamiento de la barrera cutánea. Serán múltiples los factores que pueden dar lugar a una disbiosis, resultando a su vez en alteraciones físicas, químicas e inmunitarias de la barrera cutánea.

Así, tenemos que entender la barrera cutánea como la compleja interacción entre factores físicos, químicos, inmunitarios y microbiológicos. Serán muchos los factores internos y externos que pueden modificar este complejo equilibrio a varios niveles, dando lugar a múltiples dermatosis.

Bibliografía

- Baker P, Huang C, Radi R, et al. Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties. *Cells* 2023;12(23):2745.
- Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):2038-2047.
- Harrys-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science* 2022;376(6596):940-945.
- Lee HJ, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):13071.

5. ¿QUÉ PAPEL JUEGA LA BARRERA CUTÁNEA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA?

Históricamente se consideraba que la dermatitis atópica era la consecuencia de alteraciones en la respuesta del sistema inmunitario frente a alérgenos ambientales (respuesta inadecuada y exagerada) que daba lugar a cambios secundarios en la barrera cutánea; éstos a su vez empeoraban la inflamación y favorecían la aparición de infecciones (teoría del dentro-fuera). Posteriormente se vio que no era tan así, y que los defectos primarios de la barrera cutánea son fundamentales en muchos casos para que se produzca la enfermedad, (teoría del fuera-dentro). Estos defectos hacen que la barrera cutánea sea más permeable a alérgenos, aumentando la posibilidad de que tengan contacto con un sistema inmunitario hiperreactivo. Esto implica a su vez una mayor sensibilización alérgica y respuesta inflamatoria, con la consiguiente alteración secundaria de la barrera cutánea y empeoramiento de los signos clínicos (teoría del fuera-dentro-fuera). Así, actualmente se considera que ambos factores son importantes en la fisiopatología de la enfermedad, y tienen un componente hereditario complejo en el que están implicados genes encargados de transmitir información relacionada con la respuesta inmunitaria y la correcta diferenciación epitelial.

Así mismo, la dermatitis atópica canina es una compleja enfermedad inmunomediada crónica, que cursa con prurito y otros signos clínicos dermatológicos. Es el resultado, en parte, de una respuesta inmunitaria inadecuada frente a alérgenos ambientales que en un perro sano no provocarían dicha respuesta. Gracias al desarrollo de las técnicas moleculares se ha observado además una disminución de la diversidad microbiológica en la piel de perros atópicos, y se ha relacionado con el proceso patológico. Y las alteraciones de la barrera cutánea, ya sean primarias o secundarias a la propia inflamación, cada vez se consideran más importantes en la fisiopatología de la enfermedad en esta especie.

Parte de las alteraciones en la respuesta inmunitaria y en la barrera cutánea observadas en perros atópicos tienen también una base genética y son heredables, lo que explica que algunas razas se encuentren representadas en los estudios de prevalencia de la enfermedad.

Bibliografía

- Ardicli S, Ardicli O, Yazici D, et al. Epithelial barrier dysfunction and associated diseases in companion animals: Differences and similarities between humans and animals and research needs. *Allergy* 2024;79(12):3238-3268.
- Combarros D, Goudounèche D, Cadiergues MC, et al. The upper epidermis of atopic dogs is altered at the functional and structural levels. *Vet Dermatol* 2021;32(6):620-e165.
- Eisenschenk MC, Hensel P, Saridomichelakis MN, et al. Introduction to the ICADA 2023 canine atopic dermatitis pathogenesis review articles and updated definition. *Vet Dermatol* 2024;35(1):3-4.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1,337–1,343.
- Marsella R, Olivry T, Carlotti DN, et al. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2011;22(3):239-48.
- Marsella R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2021;32(6):547-e151.
- Olivry T. Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis? *Vet Immunol Immunopathol* 2011;144(1-2):11-6.
- Santoro D, Saridomichelakis M, Eisenschenk M, et al. Update on the skin barrier, cutaneous microbiome and host defence peptides in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2024;35(1):5-14.

6. ¿QUÉ SABEMOS SOBRE EL PAPEL QUE TIENEN LAS ALTERACIONES EN LA FILAGRINA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA?

La filagrina es una molécula encargada de agregar los filamentos intermedios de queratina intracelular, con el objetivo de conseguir el aplanamiento de los corneocitos para que, tras ordenarse y apilarse, puedan formar el estrato córneo. Deriva de una molécula de mayor tamaño, la profilagrina, que se almacena fosforilada en los gránulos queratohialinos del estrato granuloso de la epidermis. En el citoplasma, gracias a la acción de múltiples enzimas (como la calpaína-1 o las calicreínas) se degrada en monómeros de filagrina. Éstos, una vez que han hecho su función sobre la queratina y gracias a la acción de enzimas como la caspasa-14, se degradan dando lugar a moléculas fundamentales para la estabilidad cutánea. Dichas moléculas forman parte del factor de hidratación natural de la piel, mantienen un pH ligeramente ácido y confieren protección frente las radiaciones ultravioletas, entre otras.

Las personas con mutaciones en el gen encargado de la transcripción de la filagrina tienen más posibilidades de presentar dermatitis atópica (hasta 3-5 veces más), ya que se producen alteraciones en sus funciones. Se considera un rasgo genético predisponente importante, aunque no suficiente en muchos casos.

Por otra parte, la producción y funciones de la filagrina también pueden verse alteradas por el ambiente (como la exposición al sol o el grado de humedad ambiental), o en una situación de inflamación. Así, la expresión de filagrina en la piel de personas atópicas puede verse reducida incluso sin alteraciones en el gen implicado.

Independientemente del origen de las alteraciones en la filagrina, primarias o secundarias, van a dar lugar a cambios en la barrera cutánea que permitirán un mayor paso de alérgenos y la proliferación de microorganismos potencialmente patógenos.

A pesar de que en medicina veterinaria los estudios realizados hasta el momento muestran resultados controvertidos en algunos casos, parece posible que la pérdida de las funciones de la filagrina (por disminución en la producción o el aumento de la degradación, como consecuencia de la sobreexpresión de enzimas como la caspasa-14 o la calpaína-1) también juegue un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad en el perro. Aunque no pueda relacionarse claramente con la gravedad del cuadro clínico, dichas funciones pueden verse reducidas en la piel de pacientes atópicos con y sin lesiones. Estas alteraciones pueden depender a su vez de la raza de perro estudiada y del *pool* genético del que proceda, relacionado éste directamente con la distribución geográfica mundial de la raza.

Igual que en los pacientes humanos, cuesta reconocer en muchos casos si estas alteraciones son realmente primarias y condicionadas genéticamente; estudios recientes apuntan a que es posible que sean la consecuencia de la inflamación asociada con la patología, ya que citoquinas tan comunes como la IL-31 no sólo tienen un efecto pruritogénico si no que puede inducir alteraciones en la barrera cutánea.

Bibliografía

- Combarros D, Brahmi R, Musaefendic E, *et al.* Reconstructed Epidermis Produced with Atopic Dog Keratinocytes Only Exhibit Skin Barrier Defects after the Addition of Proinflammatory and Allergic Cytokines. *JID Innov* 2024;5(2):100330.
- Combarros D, Cadiergues MC, Simon M. Update on canine filaggrin: a review. *Vet Q* 2020;40(1):162-168.
- Fanton N, Santoro D, Cornegliani L, *et al.* Increased filaggrin-metabolizing enzyme activity in atopic skin: a pilot study using a canine model of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017;28(5):479-e111.
- Marsella R. Does filaggrin expression correlate with severity of clinical signs in dogs with atopic dermatitis? *Vet Dermatol* 2013;24(2):266-e59.
- Olivry T, Paps JS, Amalric N. Transient and reversible reduction of stratum corneum filaggrin degradation products after allergen challenge in experimentally mite-sensitised atopic dogs. *Vet Dermatol* 2022;33(1):62-e20.

7. ¿EXISTEN ALTERACIONES EN LOS LÍPIDOS INTERCELULARES DE LOS PERROS CON DERMATITIS ATÓPICA?

La dermatitis atópica canina es una enfermedad inflamatoria crónica resultante de una respuesta inmunitaria inadecuada frente a alérgenos ambientales, facilitada por una barrera cutánea incompetente a la hora de separar al individuo del medio externo. Las alteraciones en la barrera no sólo son debidas a un inadecuado funcionamiento y maduración de los queratinocitos del estrato córneo, sino que también se ven afectadas las funciones de los lípidos intercelulares.

Las ceramidas son los lípidos más abundantes en el espacio intercelular del estrato córneo y, junto con el resto de los lípidos intercelulares, evitan la penetración de alérgenos y un exceso de pérdida de agua transepidérmica. Así, una correcta cantidad, diversidad y organización espacial de las ceramidas será fundamental para la integridad de la barrera cutánea. Las alteraciones en estos lípidos darán lugar a un aumento en la permeabilidad cutánea, con los consiguientes signos clínicos de xerosis e inflamación (como respuesta al contacto aumentado con los alérgenos, que en los perros atópicos acceden mayoritariamente por vía percutánea). Además, aumentará la predisposición a las infecciones bacterianas ya que disminuye la cantidad total de esfingomielina, molécula antimicrobiana natural.

A pesar de que en los estudios de los que disponemos actualmente los resultados parecen incluso contradictorios en algunos casos, es posible que en los perros con dermatitis atópica los lípidos intercelulares (entre ellos las ceramidas) se encuentren en una organización diferente a la que presentan en la piel de perros sanos, y en menor cantidad o proporciones alteradas. Y en algunas publicaciones se ha reportado que, incluso en pieles no lesionadas de perros atópicos, la pérdida de agua transepidérmica podría ser mayor que en la piel de perros sanos (a pesar de las limitaciones técnicas que implica la medición de la pérdida de agua transepidérmica en esta especie), valor que puede utilizarse como una medida indirecta de alteraciones en los lípidos intercelulares.

Curiosamente, en algunos estudios se ha observado el incremento del colesterol intercelular en perros atópicos, quizá como respuesta a la disminución en las ceramidas y con el objetivo de reestructurar la barrera lipídica y disminuir la pérdida de agua transepidérmica.

Con todo esto, y a pesar de que todavía son necesarios más estudios, es fácil asumir que las alteraciones de los lípidos intercelulares, con la consiguiente disfunción de la barrera cutánea, también son importantes en la fisiopatología de la dermatitis atópica en el perro (Fig. 2).

¿Qué ocurre cuando un paciente está afectado por dermatitis atópica?

- La barrera cutánea pierde su función protectora y **se vuelve permeable: microbioma cutáneo alterado.**
- Los alérgenos entran fácilmente y **pueden generar una reacción inflamatoria y la disregulación inmunitaria.**
- **Disminuye la filagrina y las ceramidas.**
- **Deja evaporar el agua y el perro se rasca.**



Figura 2. Representación esquemática de los cambios primarios y secundarios que se producen en la barrera cutánea de un perro atópico.

Bibliografía

- Chermrapai S, Broere F, Gooris G, et al. Altered lipid properties of the stratum corneum in canine atopic dermatitis. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2018; 1860:526-33.
- Piekutowska A, Pin D, Reme CA et al. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *Journal of Comparative Pathology* 2008;138: 197-203.
- Reiter LV, Torres SMF, Wert PW. Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Vet Dermatol* 2009;20(4):260-6.
- Santoro D, Saridomichelakis M, Eisenschenk M, et al. Update on the skin barrier, cutaneous microbiome and host defense peptides in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2024;35(1):5-14.
- Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T, et al. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2009;20(5-6):541-6.
- Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, et al. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126(1):3-12.

8. ¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA BARRERA CUTÁNEA Y LAS INFECCIONES DE PIEL?

En la piel habitan multitud de microorganismos (microbiota), con los que se establece una relación simbiótica. Entre otras múltiples funciones, estos microorganismos están implicados en la modulación de la respuesta inmunitaria del huésped, en la correcta diferenciación epitelial y ejercen funciones de barrera microbiológica, ya que compiten por el nicho biológico con microorganismos potencialmente patógenos.

La integridad de la barrera cutánea es fundamental para mantener una microbiota estable; y, a su vez, una microbiota estable es fundamental para la integridad de la barrera cutánea. Los desequilibrios microbiológicos (disbiosis) se relacionan con diversas patologías inflamatorias cutáneas, entre ellas la dermatitis atópica.

En perros atópicos la diversidad de la microbiota cutánea es menor que en perros sanos, con una desviación positiva principalmente hacia algunas bacterias, como estafilococos coagulasa-positivo (especialmente *Staphylococcus pseudintermedius*). Además, el estrato córneo de perros atópicos presenta un mayor número de bacterias que el de los perros sanos; número que disminuye después de tratar la dermatitis atópica de base con fármacos como los glucocorticoides. A pesar de lo que se ha observado en personas con dermatitis atópica, no se han detectado diferencias claras en la cantidad de péptidos antimicrobianos (que son proteínas con capacidad antimicrobiana e inmunitaria) entre la piel de perros atópicos y perros sanos, aunque sí que es posible que estas moléculas presenten un menor poder antimicrobiano en el primer grupo.

Las infecciones bacterianas secundarias son comunes en perros con dermatitis atópica, en los que sabemos que existen alteraciones primarias y secundarias de las funciones de barrera cutánea. Aunque el proceso patológico por el que un microorganismo comensal pasa a ser patógeno no es del todo bien conocido, se ha visto que el ambiente ácido de la piel de una persona atópica (como consecuencia de, entre otros, un mal metabolismo de la filagrina) permite que *Staphylococcus aureus* sintetice una mayor cantidad de proteínas de adherencia a los queratinocitos. Esta mayor adherencia bacteriana también se ha observado en los queratinocitos de los perros atópicos, principalmente en aquellos con altos niveles de prurito, siendo un paso fundamental para la posterior colonización.

Estas infecciones secundarias empeoran, a su vez, el cuadro clínico, ya que se produce una respuesta inflamatoria frente exotoxinas bacterianas que penetran el estrato córneo y que actúan sobre el sistema inmunitario, o bien como superantígenos o dando lugar a la producción de una respuesta alérgeno-específica. Como consecuencia, se produce una alteración fisicoquímica de la barrera cutánea. De hecho, en pacientes atópicos en los que se diagnostica una infección secundaria el uso de antibióticos/antisépticos adecuados para su control permite mejorar los signos clínicos de la dermatitis atópica, incluso sin necesidad de aumentar la dosis de fármacos antiinflamatorios/antipruriginosos, evidenciando el peso de los microorganismos en la patología.

Los sobrecrecimientos de levaduras también son comunes, y la respuesta inflamatoria que se produce frente las proteasas de estos microorganismos es similar a la observada para las bacterias, con el consiguiente empeoramiento de la dermatitis atópica. De hecho, los perros alérgicos (con o sin lesiones asociadas a un sobrecrecimiento de levaduras) exhiben mayores niveles de IgE específicos frente a *Malassezia* spp. que los perros sanos.

Así, las alteraciones de la barrera cutánea van a predisponer a los perros atópicos a desarrollar infecciones secundarias, cuyo control debería formar parte de nuestro plan terapéutico en todos los casos porque son claras complicaciones del cuadro clínico.

Bibliografía

- Lancto CA, Torres SMF, Hendrickson JA, et al. Altered expression of antimicrobial peptide genes in the skin of dogs with atopic dermatitis and other inflammatory skin conditions. *Vet Dermatol* 2013;24(4):414-21, e90.
- Lee HJ, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):13071.
- Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM, et al. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-microorganism interaction. *Vet Dermatol* 2015;26(2):84-e25.
- Santoro D. Evaluation of the secretion of antimicrobial peptides and antimicrobial effect of skin wash in atopic and healthy dogs: a preliminary study. *Vet Dermatol* 2018;29(5):402-e132.

9. ¿AFECTAN LAS ALTERACIONES EN LA BARRERA CUTÁNEA A LA RESPUESTA INMUNITARIA DEL PACIENTE ATÓPICO?

Una de las principales funciones de la epidermis es la de aislar al individuo del medio externo, evitando el contacto con potenciales agresiones físicas, químicas o biológicas. Cuando se producen disrupciones de su integridad, aumenta el paso de múltiples sustancias, entre las que se incluyen los alérgenos.

Cuando la barrera epidérmica está alterada, a nivel físico o químico, se crea un ambiente proinflamatorio (por cambios en el pH y disminución de la hidratación, entre otros). Los propios queratinocitos de capas subcorneales van a presentar funciones inmunitarias, y al contactar con los alérgenos que han penetrado por la incompetencia del estrato córneo, activan la producción de alarminas como la IL-25, la IL-33 o la TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), que es una citoquina de la familia de la IL-7 que estimula la liberación de otras citoquinas, como IL-6, IL-13 o IL-31, aumentando así el nivel de prurito e inflamación. Todas ellas, a su vez, reclutan y activan múltiples células inflamatorias, tanto del sistema inmunitario innato como adaptativo, amplificando la respuesta inflamatoria. Estas interleucinas actúan además sobre los queratinocitos, disminuyendo la producción de péptidos antimicrobianos y alterando el proceso de queratinización normal.

Una barrera cutánea más permeable va a permitir un mayor contacto de alérgenos también con las células presentadoras de antígeno residentes (principalmente las células de Langerhans). Éstas, al encontrarse en un ambiente proinflamatorio, procesan dichos alérgenos de manera que al presentarlos al tejido linfoide regional activan la producción de inmunoglobulinas alérgicas específicas por parte de linfocitos B activados (células plasmáticas), dando lugar a la sensibilización alérgica.

Por tanto, considerando que el sistema inmunitario de un perro atópico está condicionado genéticamente a desarrollar una respuesta inadecuada/exagerada frente a alérgenos comunes, todas las alteraciones que presente la barrera cutánea van a facilitar y amplificar dicha respuesta inmunitaria y la sensibilización alérgica, ya que se producirá un mayor contacto con alérgenos. De hecho, en perros en los que se elimina el estrato córneo experimentalmente la sensibilización alérgica (niveles de IgE alérgeno-específica) después de la aplicación epicutánea de alérgenos es mayor que en los que se conserva el estrato córneo.

Bibliografía

- Ardicli S, Ardicli O, Yazici D, et al. Epithelial barrier dysfunction and associated diseases in companion animals: Differences and similarities between humans and animals and research needs. *Allergy* 2024;79(12):3238-3268.
- Kader HA, Azeem M, Jwayed SA, et al. Current insights into immunology and novel therapeutics of Atopic Dermatitis. *Cells* 2021;10(6):1392.
- Olivry T, Wofford J, Paps JS, et al. Stratum corneum removal facilitates experimental sensitization to mite allergens in atopic dogs. *Vet Dermatol* 2011;22(2):188-96.

10. ¿AFECTA LA RESPUESTA INMUNITARIA/INFLAMATORIA A LA CALIDAD DE LA BARRERA CUTÁNEA?

La «sobreactividad» del sistema inmunitario que se produce en la piel de los pacientes atópicos puede jugar en contra de la propia integridad de la barrera cutánea, disminuyendo así sus competencias como primer mecanismo de defensa frente a agresiones externas.

El proceso de queratinización de la piel se produce bajo la influencia de múltiples citoquinas y quimiocinas, que actúan como moléculas de señalización entre células. Muchas de ellas estarán sobre expresadas durante el proceso patológico de la dermatitis atópica.

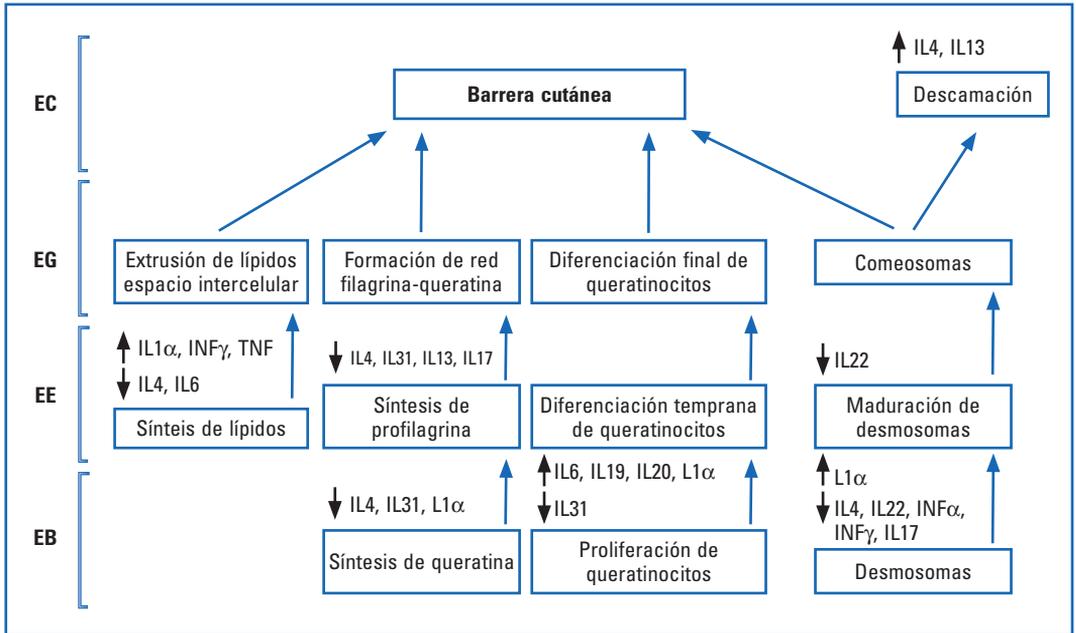


Figura 3. Efectos reguladores de algunas de las citoquinas implicadas en determinados momentos claves de la formación de la barrera cutánea.

EC: estrato córneo; EG: estrato granuloso; EE: estrato espinoso; EB: estrato basal.

Adaptado de: Hänel et al. *Int J Mol Sci* 2013;14(4):6720-45.

Como ejemplos, la IL-4 e IL-13, que se producen en fases agudas de la inflamación, reducen la producción de filagrina y otras proteínas estructurales como la involucrina o la loricrina, dando lugar así a alteraciones físicas de la barrera cutánea. Además, afectan a las funciones de proteínas fundamentales para la formación de los factores naturales de hidratación a partir de la degradación de la filagrina, como la caspasa-14. También inducen la degradación de los corneodesmosomas y alteran la producción de ceramidas por parte de los queratinocitos, inestabilizando la estructura del estrato córneo. La IL-31, por su parte, interfiere en la proliferación y diferenciación de queratinocitos. Así, no sólo será una citoquina pruritogénica si no que disminuirá la calidad de la barrera cutánea, empeorando el cuadro de dermatitis atópica.

Por lo tanto, el proceso inflamatorio que se produce en pacientes atópicos da lugar a la consiguiente alteración de la barrera cutánea, permitiendo así el paso de más moléculas potencialmente alergénicas y aumentando la pérdida de agua transepidérmica, lo que inicia un círculo vicioso patológico (Fig. 3).

Bibliografía

- Combarros D, Brahmí R, Musaefendic E, et al. Reconstructed Epidermis Produced with Atopic Dog Keratinocytes Only Exhibit Skin Barrier Defects after the Addition of Proinflammatory and Allergic Cytokines. *JID Innov* 2024;5(2):100330.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1337-1343.
- Hänel KH; Cornelissen C, Lüscher B, et al. Cytokines and the skin barrier. *Int J Mol Sci* 2013;14(4):6720-45.
- Marsella R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2021;32(6):547-e151.

11. ¿CÓMO PUEDO RECONOCER UNA BARRERA CUTÁNEA ALTERADA?

Detectar las alteraciones microscópicas (estructurales) y químicas de la barrera cutánea puede ser complejo, pero desde un punto de vista clínico existen cambios macroscópicos que pueden hacernos sospechar que algo no va bien con la epidermis de nuestros pacientes atópicos.

Muchos de ellos presentan eritema y xerosis, siendo ésta última el resultado de una disminución en la hidratación de la epidermis, situación común en pacientes con alteraciones en las características propias del estrato córneo. Pero, además, será común observar lesiones secundarias al rascado (erosiones superficiales o excoriaciones) o indicativas de cronicidad (como la liquenificación). En éstas, la barrera cutánea también estará alterada con diferentes grados de intensidad (Fig. 4).

Aun cuando no sea tan evidente, debemos sospechar que la barrera cutánea está potencialmente alterada y ha perdido su capacidad de protección en todos los casos, ya sea por alteraciones primarias o por cambios secundarios resultantes de la inflamación crónica. Considerando que la fisiopatología de la dermatitis atópica depende en gran medida de estas alteraciones, uno de los objetivos terapéuticos debería ser conseguir la reestructuración de la epidermis.

12. ¿CÓMO PODEMOS MEDIR OBJETIVAMENTE LA INTEGRIDAD DE LA BARRERA CUTÁNEA EN EL PERRO?

El estrato córneo está formado por corneocitos (que son queratinocitos sin núcleo, aplanados y compactados) embebidos en una compleja matriz lipídica. Su principal función es la de aislar al individuo del medio externo, pero también evitar la pérdida de solutos y de agua a través de la epidermis.

Para medir de una manera objetiva la integridad de la barrera cutánea se utilizan algunos métodos no invasivos e indirectos, como la valoración de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL, de sus siglas en inglés *trans epidermal water loss*), que es el volumen de agua que pasa de dentro a fuera del cuerpo a través de las capas más externas de la piel. A pesar de ser un método utilizado ampliamente en medicina humana, debido a la falta de estandarización en medicina veterinaria, los estudios realizados en perros suelen ofrecer resultados controvertidos (ya que los valores pueden depender de la región anatómica donde se haga la medición, cantidad de pelo, raza y múltiples factores ambientales y farmacológicos). A pesar de ello, es posible que la TEWL sea significativamente mayor en la piel de perros atópicos que sanos, aumentando en situaciones clínicas de inflamación antes de recibir un tratamiento adecuado. Aunque los niveles de TEWL no parecen mostrar una relación tan evidente con la gravedad de los signos clínicos como en pacientes humanos.

Otra manera de valorar objetivamente la integridad de la barrera cutánea es mediante el estudio de los lípidos que la componen, pero las dificultades técnicas que presenta y la poca reproducibilidad en muchos casos lo hacen un método poco utilizado en dermatología veterinaria.

Existen otras técnicas no invasivas establecidas en medicina humana, como la medición del área de superficie de los corneocitos. Se ha observado una relación inversa entre los valores de este parámetro y la ratio de renovación del estrato córneo. En el perro es un método poco utilizado, pero se ha observado que efectivamente los corneocitos de los perros atópicos tienen una superficie menor que en perros sanos, y esto se relaciona con un aumento de la TEWL (con variabilidad en los valores según la región anatómica estudiada).



Figura 4. Lesiones macroscópicas en perros alérgicos que hacen sospechar de alteraciones primarias o secundarias de la barrera cutánea.

Medir el pH del estrato córneo también puede servir como indicador de alteraciones en la barrera cutánea. En los perros atópicos cabe esperar un aumento en los valores de pH, aunque también se observa variabilidad en función de la región anatómica estudiada.

Sea cual sea la técnica elegida, suelen reservarse para estudios y no tanto para el día a día de la clínica, por las dificultades técnicas que implican muchas de ellas y la falta de estandarización, que hace que los resultados no sean aplicables directamente al manejo clínico del paciente.

Bibliografía

- Angelbeck-Schulze M, Stahl J, Brodessaer S, et al. Comparison of three different sampling methods for canine skin lipids. *Vet Dermatol* 2013;24(2):233-e51.
- Cobiella D, Archer L, Bohannon M, et al. Pilot study using five methods to evaluate skin barrier function in healthy dogs and in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2019; 30: 121-e34.
- Corneigliani L, Vercelli A, Sala E, et al. Transepidermal water loss in healthy and atopic dogs, treated and untreated: a comparative preliminary study. *Vet Dermatol* 2012;23(1):41-4, e9-10.
- Marsella R. Are transepidermal water loss and clinical signs correlated in canine atopic dermatitis? A compilation of studies. *Vet Dermatol* 2012;23(3):238-e49.
- Momota Y, Shimada K, Noguchi A, et al. The modified corneocyte surface area measurement as an index of epidermal barrier properties: inverse correlation with transepidermal water loss. *Vet Dermatol* 2016;27(2):67-e19.

13. ¿LAS ALTERACIONES DE LA BARRERA CUTÁNEA TIENEN RELACIÓN CON LOS DIFERENTES FENOTIPOS CLÍNICOS DE LA DERMATITIS ATÓPICA CANINA?

La dermatitis atópica es una compleja enfermedad de etiología multifactorial, con una presentación clínica heterogénea. En medicina humana se han descrito diferentes fenotipos clínicos, relacionados con diversos endotipos (condicionados a su vez por el genotipo de cada individuo). Así, se reconocen, por ejemplo, subtipos como la dermatitis atópica intrínseca (que cursa con bajos niveles de IgE) y extrínseca (que cursa con niveles elevados de IgE alérgeno-específicas). Curiosamente el fenotipo intrínseco es más común en mujeres que en hombres, y en niños que en adultos. Los pacientes en los que se diagnostica una dermatitis atópica intrínseca suelen tener niveles menores de TEWL que aquellos en los que se diagnostica la forma extrínseca; y en determinadas poblaciones es más común observar alteraciones en las funciones de la filagrina en personas con altos niveles de IgE, por lo tanto, la forma extrínseca.

Pueden existir diferencias relacionadas con la raza. Por ejemplo, en personas de raza negra será más común observar lesiones en regiones extensoras de las extremidades, mientras que en pacientes blancos las lesiones suelen afectar a regiones flexoras. Además, los primeros presentarán un grado de liquenificación mayor que los segundos. Por su lado, los pacientes asiáticos también suelen presentar un elevado grado de liquenificación, además de una morfología psoriasisiforme.

Históricamente se han utilizado unos criterios diagnósticos que estandarizaban de algún modo la presentación clínica de la dermatitis atópica en el perro, con unos signos clínicos comunes a la mayoría de los animales afectados. Pero la realidad del día a día evidencia que, del mismo modo que en medicina humana, nos enfrentamos a múltiples fenotipos de una misma enfermedad, en el perro, en muchas ocasiones dependiendo no sólo de la gravedad o cronicidad del cuadro clínico, sino también de la raza afectada. Así, el *background* genético (genotipo) seguramente es fundamental en muchos casos como condicionante del cuadro clínico. Como ejemplo, es mucho más común encontrar graves sobrecrecimientos de levaduras que impliquen un empeoramiento del cuadro clínico en razas como el *shih tzu* o el *basset hound*; y el grado de liquenificación será mayor en razas como en el *west highland white terrier*, lo que hace sospechar que hay una mayor alteración de la barrera cutánea en esta raza, entre otros factores. En razas como el labrador *retriever* la xerosis puede llegar a ser marcada, indicando también posibles alteraciones de la barrera cutánea, mientras que en otras como el dálmata es común ver un picor intenso sin cambios macroscópicos de la piel (por lo que es posible que las alteraciones primarias del sistema inmunitario tengan un mayor peso en la patología).

Por tanto, el papel que juega cada uno de los factores implicados en la fisiopatología de la dermatitis atópica dependerá del individuo. Aunque clínicamente será difícil discernir el peso de cada uno, puede ser adecuado valorar determinados signos clínicos que nos hagan sospechar de evidentes alteraciones de la barrera cutánea sobre las cuales incidir terapéuticamente.

Bibliografía

- Bissonnette R, Jankicevic J, Saint-Cyr Proulx E, *et al.* Ethnicity, Race and Skin Color: Challenges and Opportunities for Atopic Dermatitis Clinical Trials. *J Clin Med* 2023;12(11):3805.
- Favrot C, Steffan J, Seewald W, *et al.* A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 23-31.
- Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int* 2022;71(1):14-24.
- Wilhem S, Kovalik M, Favrot C. Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2011;22(2):143-9.

14. ¿CÓMO PODEMOS MEJORAR LA CALIDAD DE LA BARRERA CUTÁNEA EN PERROS ALÉRGICOS, EMPEZAMOS POR DISMINUIR LA INFLAMACIÓN?

Las alteraciones de la barrera cutánea son importantes como parte de la fisiopatología de la dermatitis atópica, y pueden ser primarias, o aparecer como consecuencia de la inflamación propia de la enfermedad.

La gran mayoría de las citoquinas que se producen durante la respuesta inflamatoria en la piel atópica pueden alterar la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos, así como la calidad y la cantidad de los lípidos intercelulares. El uso de terapias antiinflamatorias/antipruriginosas permitirá el control de la respuesta inmunitaria aberrante, disminuyendo la consiguiente alteración de la barrera cutánea.

Este primer paso terapéutico será de vital importancia en aquellos perros en los que el grado de prurito sea intenso, y en los que observemos cambios macroscópicos evidentes, relacionados con la cronificación o la aparición de lesiones secundarias (principalmente auto traumáticas).

Los fármacos que controlan la respuesta inflamatoria permiten además un incremento en la salud y diversidad bacteriana de la microbiota de perros alérgicos, disminuyendo en parte la aparición de infecciones secundarias. Éstas producen una intensa respuesta inflamatoria en pacientes atópicos, incrementando las alteraciones secundarias de la barrera cutánea.

Por tanto, en pacientes atópicos con un cuadro clínico evidente de inflamación y prurito, el control inicial de la respuesta inmunitaria (incluso de una manera proactiva) permitirá evitar la aparición de cambios secundarios de la barrera cutánea, que actuarían como factor agravante y perpetuante de la enfermedad clínica.

Bibliografía

- Marsella R. Fixing the skin barrier: past, present and future--man and dog compared. *Vet Dermatol* 2013;24(1):73-6. e17-8.

15. ¿A QUÉ NOS REFERIMOS CUANDO HABLAMOS DE DERMORREPARACIÓN?

Teniendo en cuenta la compleja y multifactorial fisiopatología de la dermatitis atópica, debemos imaginar la barrera cutánea de los pacientes afectados como una estructura físicamente alterada, como si de una pared de ladrillos se tratase en la que los ladrillos no están bien apilados y el

cemento entre ellos no confiera una estabilidad adecuada. Así, será una pared permeable sobre la cual podemos realizar acciones terapéuticas con el objetivo de mejorar los signos clínicos asociados a su ineficiencia.

Cualquier acción destinada a mejorar esta barrera cutánea puede responder a la definición de dermorreparación. Así, incluimos bajo este paraguas a todas aquellas terapias destinadas a mejorar directamente la estructura física de la piel y la hidratación del estrato córneo; o aquellas que buscan reemplazar/estabilizar los lípidos intercelulares deficientes en la piel de perros atópicos.

Mediante la dermorreparación podemos mejorar las características fisicoquímicas del estrato córneo, recuperando su función fundamental de barrera. Así mismo, al mejorar su funcionamiento, se produce una modulación en la respuesta inflamatoria y mejora el equilibrio y la diversidad de la microbiota cutánea (con lo que esto implica en la evicción de infecciones secundarias, responsables del consiguiente empeoramiento del cuadro clínico y el uso repetido de fármacos antibacterianos).

De hecho, en medicina humana los tratamientos dermorreparadores (hidratantes, humectantes o emolientes) son un pilar fundamental en el tratamiento de la dermatitis atópica. Gracias a ellos se consigue recuperar parte de las funciones físicas del estrato córneo (la incorporación de lípidos aumenta su hidratación y disminuye la pérdida de agua transepidérmica); sus funciones químicas (algunas terapias hidratantes tópicas tienen la capacidad de regular el pH, por ejemplo); y modificar la composición de la microbiota cutánea. Del mismo modo, la aplicación de determinadas sustancias hidratantes puede disminuir incluso el número de linfocitos T de la piel de pacientes atópicos e incrementar la producción de péptidos antimicrobianos.

Así, mediante técnicas de dermorreparación es posible mejorar las funciones de barrera cutánea del estrato córneo también de los perros alérgicos, evitando, entre otras, la penetración incontrolada de alérgenos o la pérdida de agua transepidérmica.

Bibliografía

- Kang SY, Um JY, Chung BY, et al. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(7):888.
- Marsella R. Fixing the skin barrier: past, present and future--man and dog compared. *Vet Dermatol* 2013;24(1):73-6. e17-8.
- Rajkumar J, Chandan N, Lio P, et al. The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. *Skin Pharmacol Physiol* 2023;36(4):174-185.

16. ¿AFECTA LA DERMORREPARACIÓN A LA EXPRESIÓN DE FILAGRINA Y PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS EN LA PIEL DE LOS PERROS ATÓPICOS?

En la piel de los perros atópicos se producen alteraciones en la diferenciación y maduración de los queratinocitos que dan lugar a cambios estructurales en el estrato córneo resultante. En medicina humana la pérdida de las funciones de la filagrina se considera un factor predisponente mayor para la evolución de una enfermedad atópica, por su implicación en dicha diferenciación epitelial. A pesar de que la evidencia es menor, es posible que los perros atópicos tengan menos cantidad de filagrina en la piel o aumente su degradación, tanto por alteraciones primarias como efecto secundario de la inflamación y del contacto con alérgenos.

Sea como sea, mejorar las funciones de la filagrina permite mejorar la estabilidad física de la barrera cutánea, y mantener una adecuada hidratación y pH (gracias, entre otros, al efecto de algunos de sus metabolitos). Se ha observado que la aplicación tópica de esfingomielina o ácido

hialurónico aumenta la expresión de filagrina en modelos de piel; siendo este incremento mayor si las dos moléculas se utilizaban en combinación.

Por otra parte, es posible que los péptidos antimicrobianos de la piel de los perros atópicos presenten un menor poder para el control de microorganismos que los de la piel de perros sanos. Mediante la aplicación de productos a base de esfingomielina o ácido hialurónico también se consiguió un aumento en la expresión de algunas de estas moléculas (como la β -defensina 2) en un modelo de piel, siendo mayor el beneficio con la combinación de ambas moléculas.

Así, mediante terapias destinadas a la dermorreparación es posible mejorar la calidad de la barrera cutánea y aumentar su eficacia para el control de posibles microorganismos patógenos, dificultando así la aparición de infecciones secundarias.

Bibliografía

- Combarros D, Brahmi R, Musaefendic E, et al. Reconstructed Epidermis Produced with Atopic Dog Keratinocytes Only Exhibit Skin Barrier Defects after the Addition of Proinflammatory and Allergic Cytokines. *JID Innov* 2024;5(2):100330.
- Combarros D, Cadiergues MC, Simon M. Update on canine filaggrin: a review. *Vet Q* 2020;40(1):162-168.
- Fanton N, Santoro D, Corneigliani L, et al. Increased filaggrin-metabolizing enzyme activity in atopic skin: a pilot study using a canine model of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017;28(5):479-e111.
- Marsella R. Does filaggrin expression correlate with severity of clinical signs in dogs with atopic dermatitis? *Vet Dermatol* 2013;24(2):266-e59.
- Olivry T, Paps JS, Amalric N. Transient and reversible reduction of stratum corneum filaggrin degradation products after allergen challenge in experimentally mite-sensitized atopic dogs. *Vet Dermatol* 2022;33(1):62-e20.
- Santoro D. Evaluation of the secretion of antimicrobial peptides and antimicrobial effect of skin wash in atopic and healthy dogs: a preliminary study. *Vet Dermatol* 2018;29(5):402-e132.
- Segarra S, Naiken T, Garnier J, et al. Enhanced In Vitro Expression of Filaggrin and Antimicrobial Peptides Following Application of Glycosaminoglycans and a Sphingomyelin-Rich Lipid Extract. *Vet Sci* 2022;9(7):323

17. ¿DE QUÉ HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS DISPONGO PARA MEJORAR LA BARRERA CUTÁNEA?

Mejorar la barrera cutánea en pacientes atópicos puede disminuir los signos clínicos y evitar la progresión de la enfermedad hacia lesiones crónicas y más difíciles de controlar. Con este fin se han estudiado múltiples moléculas, y combinaciones de ellas, tanto para su uso tópico como sistémico.

Se ha propuesto el uso de ácidos grasos tópicos, pero las diferentes composiciones y pautas de aplicación que se utilizan en los diversos productos disponibles comercialmente hacen difícil estandarizar los resultados obtenidos en los estudios realizados.

Por su parte la composición lipídica de la dieta condiciona la composición lipídica de la piel, y los ácidos grasos poliinsaturados no sólo ejercen funciones de estabilización de la barrera lipídica, sino que además modulan la activación de las células inflamatorias y la secreción de citoquinas. Gracias a esto, se ha propuesto la suplementación de ácidos grasos por vía oral con el objetivo de disminuir la necesidad de fármacos antipruriginosos en los perros atópicos. Muchos de los estudios realizados utilizan composiciones comerciales diversas, pautas y tiempos de administración muy variado, lo que dificulta la extracción de conclusiones. El efecto beneficioso de los ácidos grasos utilizados por vía oral podría estar relacionado más con la disminución de la inflamación que con un efecto dermorreparador. Pero al ser moléculas tan seguras se siguen recomendando como agentes ahorradores de fármacos a medio-largo plazo.

Se han propuesto combinaciones de ácidos grasos con ceramidas y moléculas con un potencial efecto antipruriginoso (como el ácido 18-beta glicirretínico [GRA]), las cuales han mostrado un

efecto beneficioso transitorio sobre los signos clínicos (aunque no como monoterapia para el control del prurito, como es esperable).

Existen diversos estudios en los que se ha observado una mejora de la estructura del estrato córneo y un incremento en el número de lípidos intercelulares tras el uso de combinaciones de ácidos grasos, ceramidas y colesterol por vía tópica. Por su parte, el uso de productos a base de aceites esenciales y ácidos grasos (en forma de pipeta o espray) también parece ayudar en el control de los signos clínicos de la dermatitis atópica y en disminuir la necesidad de fármacos antipruriginosos.

Para aumentar de manera directa la hidratación de la epidermis, y más concretamente del estrato córneo, podemos utilizar dos estrategias: reducir la pérdida de agua transepidérmica con moléculas ocluyentes (como aceites minerales, parafina o vaselina) o aumentar la capacidad de los queratinocitos de captar agua mediante la aplicación de humectantes (como el propilenglicol o la urea). Así, productos tópicos que contengan este tipo de moléculas también serán útiles para mejorar la hidratación y las funciones de la barrera cutánea en perros atópicos. Los productos que reemplazan o mejoran los lípidos intercelulares aumentan también el grado de hidratación de la piel, acción beneficiosa para disminuir la xerosis y el prurito asociado.

Existen algunos champús con un potencial efecto dermorreparador, los que incluyen moléculas como la fitoesfingosina o avena coloidal. El hecho de utilizar un champú, además del potencial efecto hidratante y de mejora de la barrera cutánea, implica una disminución en la carga de alérgenos en la piel, así como de bacterias potencialmente patógenas.

Existen múltiples terapias dermorreparadoras, seguras para el paciente y fáciles de utilizar, por lo que se puede diseñar casi un plan a medida en cada caso.

Bibliografía

- Hobi S, Klinger C, Classen J, et al. The effects of a topical lipid complex therapy on dogs with atopic dermatitis: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol* 2017;28(4):369-e84.
- Marsella R, Cornegliani L, Ozmen I, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study on the effects of topical blackcurrant emulsion enriched in essential fatty acids, ceramides and 18-beta glycyrrhetic acid on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017;28(6):577-e140.
- Marsella R. Fixing the skin barrier: past, present and future--man and dog compared. *Vet Dermatol* 2013;24(1):73-6. e17-8.
- Müller MR, Linek M, Löwenstein C, et al. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J.* 2016; 210:77–81.21.
- Panzuti P, Vidémont E, Fantini O, et al. A moisturizer formulated with glycerol and propylene glycol accelerates the recovery of skin barrier function after experimental disruption in dogs. *Vet Dermatol* 2020;31(5):344-e89.
- Piekutowska A, Pin D, Rème CA, et al. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol* 2008; 138: 197-203.
- Sævik BK, Bergvall K, Holm BR, et al. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2004; 15:137-45.
- Schäfer L, Thom N. A placebo-controlled, double-blind study evaluating the effect of orally administered polyunsaturated fatty acids on the oclacitinib dose for atopic dogs. *Vet Dermatol* 2024;35(4):408-417.

18. ¿EN QUÉ CONSISTEN LOS TRATAMIENTOS DERMORREPARADORES BASADOS EN ESFINGOLÍPIDOS?

Las ceramidas componen alrededor del 30-50% de los lípidos intercelulares del estrato córneo y están formadas por un ácido graso y un esfingolípido. Algunas de las alteraciones que se observan en la barrera cutánea de perros y personas alérgicas es una disminución en el número, proporción y disposición de diversas ceramidas. Sus niveles dependerán además de otros muchos de factores, como la temperatura ambiental y la edad.

Las ceramidas y sus metabolitos pueden, a su vez, regular la proliferación, diferenciación y apoptosis de queratinocitos. Entre ellos, la esfingosina (como parte fundamental de los esfingolípidos) tiene propiedades antimicrobianas y un efecto sobre el sistema inmunitario cutáneo, ya que modula la respuesta inflamatoria participando en la fosforilación de mediadores celulares de la inflamación, como el STAT3 (transductor de la señal y activador de la transcripción-3).

En algunos estudios se ha visto que la aplicación de extractos de esfingolípidos (ricos en esfingomiolina, como precursor de las ceramidas) incrementa el número total de ceramidas por un aumento en la producción, con los beneficios clínicos que implica al mejorar las características físicas de la barrera cutánea, pero también en la reducción de la inflamación y de las infecciones secundarias.

Con todo esto, incluir esfingolípidos, y no únicamente ceramidas, en los productos destinados a la dermorreparación hace que no sólo se «rellenen» las deficiencias de éstas últimas con su aplicación exógena directa, sino que se estimule la producción de lípidos endógenos.

Bibliografía

- Cerrato S, Ramió-Lluch L, Brazis P, et al. Effects of sphingolipid extracts on the morphological structure and lipid profile in an *in vitro* model of canine skin. *Vet J* 2016;212:58-64.
- Marsella R, Segarra S, Ahrens K, et al. Topical treatment with sphingolipids and glycosaminoglycans for canine atopic dermatitis. *BMC Vet Res* 2020;16(1):92.
- Meckfessel MH, Brandt S. The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):177-84.

19. ¿ES MEJOR QUE LOS ESFINGOLÍPIDOS SE ACOMPAÑEN DE GLUCOSAMINOGLICANOS DURANTE EL PROCESO DE DERMORREPARACIÓN?

Los glucosaminoglicanos son moléculas implicadas en mantener la homeostasia cutánea. Entre ellos cabe destacar las funciones del ácido hialurónico en la reparación y cicatrización. Por eso se han propuesto como parte del tratamiento de dermorreparación en perros con dermatitis atópica. Y la combinación de glucosaminoglicanos con esfingolípidos podría ser más beneficiosa, como se ha observado en medicina humana, donde incluso se ha reportado un aumento en la expresión de filagrina tras su uso.

El uso de productos ricos en ácido hialurónico mejora la proliferación y migración de los fibroblastos de la piel y de los queratinocitos en el perro, y estimula la producción de colágeno tipo I y III, de elastina y de otros glucosaminoglicanos, que otorgan a su vez estabilidad física a la epidermis y mejora su hidratación.

Además, se ha observado una mejoría significativa de los signos clínicos de la dermatitis atópica, especialmente una reducción en el grado de prurito, tras el uso tópico durante 8 semanas de la combinación de esfingolípidos y glucosaminoglicanos (esfingomiolina y ácido hialurónico). Su uso también atenuó el empeoramiento de las lesiones inducidas por el contacto con ácaros del polvo en animales sensibilizados, lo que permite pensar que podría ser una herramienta segura y adecuada para disminuir la gravedad de los signos clínicos, la necesidad de fármacos y el tiempo entre recaídas, incluso como monoterapia proactiva en algunos casos.

El uso de estos productos, solos o en combinación, es extremadamente seguro, y no se han reportado efectos adversos, por lo que incluirlos en el arsenal terapéutico de los perros atópicos puede ser de gran interés para el control de la enfermedad en el medio-largo plazo.

Bibliografía

- Draelos ZD. A clinical evaluation of the comparable efficacy of hyaluronic acid-based foam and ceramide-containing emulsion cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol* 2011;10(3):185–8.
- Galvez-Martin P, Martinez-Puig D, Romero-Rueda J. Comparative in Vitro Efficacy of a Hyaluronic Acid (HA) Matrix Ingredient Containing HA, Dermatan Sulphate and Collagen (Dermial®) versus Pure HA from Extraction or Fermentation Origin Introduction. *FASEB J* 2022, 36, 5–7
- Marsella R, Segarra S, Ahrens K, et al. Topical treatment with sphingolipids and glycosaminoglycans for canine atopic dermatitis. *BMC Vet Res* 2020;16(1):92.
- Pacha O, Hebert AA. Treating atopic dermatitis: safety, efficacy, and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2012;5:39-42.

20. SI AÑADIMOS NUCLEÓTIDOS A LA DERMORREPARACIÓN, ¿QUÉ CONSEGUIMOS?

Con el objetivo de mejorar la acción de los productos dermorreparadores se ha probado la combinación de varias moléculas buscando un efecto sinérgico o sumatorio. Así, combinaciones como ceramidas, esfingolípidos y glucosaminoglicanos parecen adecuadas para mejorar la barrera cutánea y disminuir la inflamación asociada a la dermatitis atópica, ya que actúan a varios niveles.

Los nucleótidos, por su parte, son compuestos de bajo peso molecular, que sirven como piezas para el montaje de las cadenas de ADN y ARN, también conocidos como ácidos nucleicos. Generalmente son sintetizados *de novo* por el propio individuo, pero en situaciones donde la demanda es mayor es posible que sea necesaria su suplementación. Con este fin existen productos comercializados con una gran cantidad de nucleótidos libres, extraídos de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

La administración de nucleótidos exógenos puede tener efectos beneficiosos sobre la modulación de la inflamación y de la respuesta inmunitaria, mejorar la resistencia a infecciones, y la proliferación y diferenciación celular. Una condición en la que la demanda de nucleótidos puede ser mayor es la dermatitis atópica, y se ha demostrado que su suplementación puede ser de ayuda para mejorar los signos clínicos.

Estos nucleótidos son considerados como inmunonutrientes por su capacidad para modular la respuesta inflamatoria e inmunitaria del individuo que los recibe. Así, no sólo mejorarán la barrera cutánea (por su efecto sobre la proliferación y diferenciación epitelial), sino que además pueden tener un efecto ahorrador de fármacos por su capacidad de acción sobre la respuesta inflamatoria y su implicación en la resolución de las lesiones gracias a su efecto en la cicatrización de heridas.

Del mismo modo que se ha observado en otras combinaciones, el efecto de los nucleótidos será mayor si se aplica junto con otras moléculas como los esfingolípidos y los glucosaminoglicanos (Fig. 5).

Bibliografía

- Barroso CDN, Imamura LM, Cordeiro CC, et al. Nucleotide Supplementation as a Novel Adjunctive Therapy for Canine Atopic Dermatitis. *Vet Res Commun* 2023;1–11.
- Segarra S, Bosniak I, Mioc I, et al. Yeast-Derived Nucleotides Enhance Fibroblast Migration and Proliferation and Provide Clinical Benefits in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2024;25(5):2890.

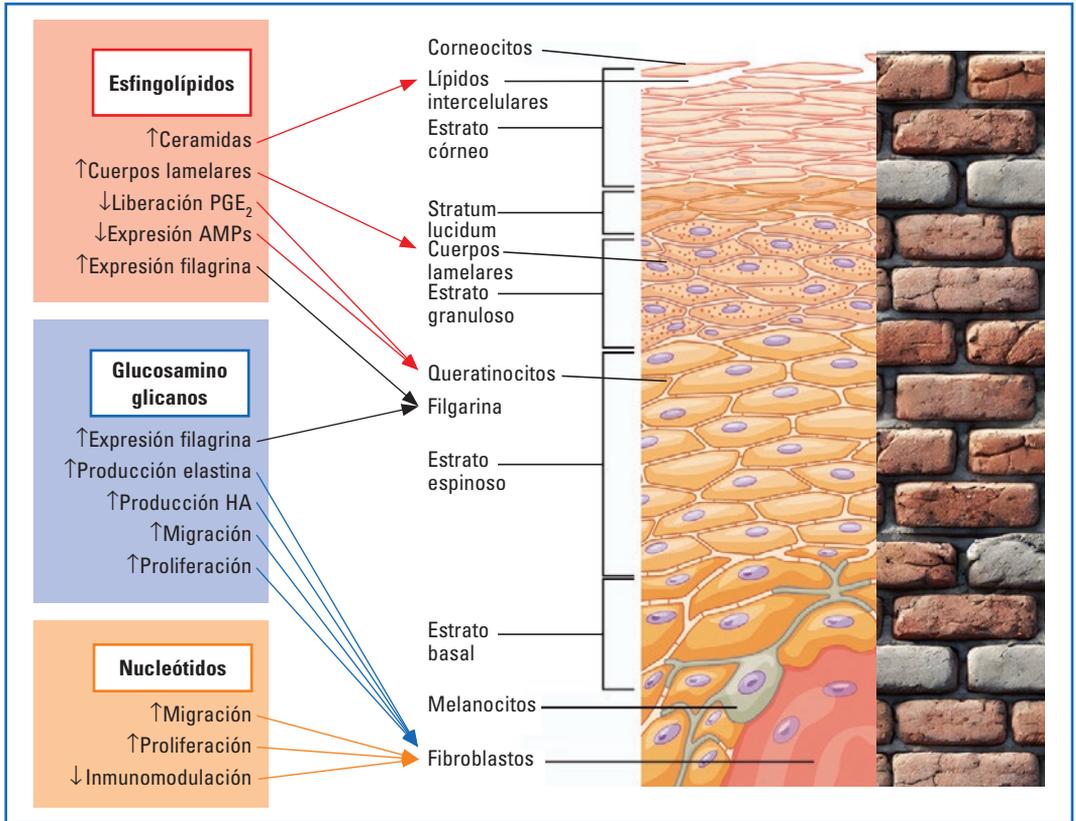


Figura 5. Productos e ingredientes funcionales en dermoreparación. Imagen de la epidermis: Betts JG, et al: Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013. reproducida bajo licencia Creative Commons.

21. ¿ES MEJOR UTILIZAR TRATAMIENTOS DERMORREPARADORES ORALES O TÓPICOS?

Considerando la fisiopatología multifactorial de la dermatitis atópica es fundamental diseñar una estrategia terapéutica para reparar la barrera cutánea, ya que permitirá mejorar la intensidad del cuadro clínico, disminuir el tiempo entre recaídas, evitar en cierta medida la aparición de infecciones secundarias, y reducir la necesidad de fármacos antiinflamatorios/inmunosupresores.

Gran cantidad de estudios han demostrado que múltiples moléculas pueden ser adecuadas con este fin, ya que mejoran la estructura fisicoquímica del estrato córneo, disminuyen la pérdida de agua transepidérmica, aumentan la hidratación de la piel, y modulan en parte la respuesta inflamatoria que se produce frente a alérgenos ambientales. No todas las moléculas utilizadas funcionan del mismo modo, y se ha observado un efecto sumatorio en muchas de las combinaciones propuestas.

Por lo tanto, y siempre que sea posible, lo ideal es utilizar productos que actúen directamente sobre la piel (tópicos) junto con otros que administren por vía oral, como suplemento alimenticio o inmunonutriente. El uso de productos tópicos, además de su acción directa y los beneficios científicamente demostrados, mejora en muchos casos la experiencia del tutor. El hecho de aplicar lociones o espumas sobre la piel estrecha los lazos con su mascota, a la vez que nota de manera casi inmediata el efecto cosmético. Esto podría hacer mejorar la adherencia a la terapia, principalmente en tutores muy implicados. Y mediante el uso de productos diseñados para la administración oral estamos suplementando con otras moléculas como los ácidos grasos libres o los nucleótidos, que pueden ser de gran ayuda en el control de la inflamación.

Bibliografía

- Draelos ZD. A clinical evaluation of the comparable efficacy of hyaluronic acid-based foam and ceramide-containing emulsion cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol* 2011;10(3):185–8.
- Marsella R, Segarra S, Ahrens K, et al. Topical treatment with sphingolipids and glycosaminoglycans for canine atopic dermatitis. *BMC Vet Res* 2020;16(1):92.
- Pacha O, Hebert AA. Treating atopic dermatitis: safety, efficacy, and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2012;5:39-42.

22. ¿QUÉ BENEFICIOS PUEDE TENER EL USO DE UNA TERAPIA DERMORREPARADORA IMPREGNADA EN UN COLLAR?

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica, con signos clínicos recidivantes en muchos casos. Del mismo modo que se ha estudiado en profundidad que las personas que sufren la enfermedad, o los tutores/padres de niños atópicos, tienen una calidad de vida menor, los tutores de perros atópicos reportan una reducción clara de su calidad de vida. Ésta se ve afectada por la empatía hacia el sufrimiento de sus mascotas, pero también porque suele requerir terapias caras y que implican un trabajo o esfuerzo continuado por su parte.

Cuanto más complejo es el tratamiento que se propone para el control de la dermatitis atópica más posibilidades tenemos de fracasar en la adherencia por parte de algunos tutores. Serán muchos los que prefieran terapias que se administren con una frecuencia mensual que diaria; o los que de ninguna manera pueda hacer tratamientos tópicos o baños frecuentes, como les pedimos en muchas ocasiones.

Debemos ser capaces de confeccionar un traje a medida para cada ocasión. Aunque no será posible hacerlo todo en todos los casos, partiremos del escenario ideal y óptimo, en el que hacemos un manejo multimodal con un buen abordaje de la barrera cutánea con productos dermorreparadores orales y tópicos; de la inflamación y el prurito con el fármaco más adecuado en cada caso; y de las infecciones secundarias, siempre haciendo un uso ético y cauteloso de los fármacos antimicrobianos.

Al tratarse de terapias que pueden resultar complejas, la aparición de vías de administración que facilitan el manejo por parte del tutor ha sido un gran aliado para el clínico. Del mismo modo que muchos tutores prefieren el uso de un anticuerpo monoclonal mensual para el manejo del picor en lugar de un comprimido diario, la aparición de collares con efecto dermorreparador pueden ser de gran ayuda para mejorar la barrera cutánea en aquellos pacientes en los que la

implicación del tutor sea menor. Estos collares, compuestos de un polímero que incluye esfingolípidos en su matriz, tendrán un efecto positivo sobre la barrera cutánea durante 2 meses. Sus características técnicas hacen que sea un collar extremadamente seguro y que su efecto resista al contacto con el agua. Es muy positivo, además, que este modo de aplicación esté tan interiorizado en los tutores de perros (ya que es muy normal que utilicen collares con otras finalidades, como antiparasitario).

Bibliografía

- Linek M, Favrot C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Vet Dermatol* 2010;21(5):456-62.
- Segarra, S, Sanmiguel D, Zuriaga E, et al. Sphingomyelin-rich lipid extract collar for canine atopic dermatitis. *Veterinary Sciences* 2023;10(6):389.

23. ¿QUÉ SABEMOS SOBRE LA BARRERA CUTÁNEA EN EL GATO?

La dermatitis atópica en el perro comparte características fisiopatológicas con la dermatitis atópica en personas, lo que ha supuesto un beneficio mutuo para ambas especies. Los pacientes caninos se han beneficiado de los avances en el conocimiento de la enfermedad en el ser humano, con la consiguiente extrapolación de datos sobre el diagnóstico y el manejo; y la medicina humana se beneficia del uso de perros como modelo para un entendimiento más profundo de la patología. Por desgracia, esto no ha sido así en el gato, y las dermatosis de origen alérgico siguen siendo peor entendidas y manejadas en esta especie.

La enfermedad equivalente a la dermatitis atópica en el gato recibe el nombre de síndrome atópico cutáneo felino. Los signos clínicos, altamente pleomórficos, son la consecuencia de una respuesta inmunitaria inadecuada a alérgenos ambientales, diferentes de la saliva de la pulga o de alérgenos de origen alimentario.

A pesar del profundo conocimiento de las alteraciones inmunitarias que se producen en perros alérgicos, la información de la que disponemos en el gato es mucho menor, habiendo dudas en algunos casos del papel de las IgE, pero observándose una clara implicación de células como mastocitos o eosinófilos en la patología (a pesar de que puede resultar más un patrón de reacción inflamatoria típica de la especie que un marcador de enfermedad alérgica). Del mismo modo que en el perro y en personas, el número de linfocitos CD4+ y de células de Langerhans es mayor en la piel de gatos alérgicos que en los sanos; y existe controversia en el papel de determinadas citoquinas claramente implicadas en la dermatitis atópica en el perro.

La valoración objetiva de la calidad de la barrera cutánea en el gato es todavía más complicada que en el perro, por lo que existe poca evidencia sobre su implicación en la fisiopatología del síndrome atópico cutáneo felino. Quizá relacionado con las múltiples dificultades técnicas, en los estudios realizados no se ha encontrado una relación clara entre los valores de TEWL y la gravedad de los signos clínicos en todos los animales ni regiones anatómicas estudiadas, y estas medidas se ven condicionadas por algo tan sencillo como la decisión de depilar o no la zona a estudiar.

En cualquier caso, y esperando que en los próximos años surjan estudios que aporten más información, es fácil suponer que las alteraciones en la barrera cutánea puedan tener un papel importante al menos en algunos fenotipos de las dermatitis alérgicas en el gato.

Bibliografía

- Halliwell R, Banovic F, Mueller RS, *et al.* Immunopathogenesis of the feline atopic syndrome. *Vet Dermatol* 2021;32(1):13-e4.
- Momota Y, Shimada K, Gin A, *et al.* Measurement of transepidermal water loss (TEWL) in cats with experimental skin barrier dysfunction using a closed chamber system. *Vet Dermatol* 2016;27(5):428-e110.
- Szczepanik MP, Wilkołek PM, Adamek LR, *et al.* The examination of biophysical parameters of skin (transepidermal water loss, skin hydration and pH value) in different body regions of normal cats of both sexes. *J Feline Med Surg* 2011;13(4):224-30.
- Szczepanik MP, Wilkołek PM, Adamek LR, *et al.* Correlation between transepidermal water loss (TEWL) and severity of clinical symptoms in cats with atopic dermatitis. *Can J Vet Res* 2018;82(4):306-311.
- Szczepanik MP, Wilkołek PM, Adamek LR, *et al.* Evaluation of the correlation between Scoring Feline Allergic Dermatitis and Feline Extent and Severity Index and skin hydration in atopic cats. *Vet Dermatol* 2018;29(1):34-e16.
- Szczepanik MP, Wilkołek PM, Adamek LR, *et al.* Transepidermal water loss and skin hydration in healthy cats and cats with non-flea non-food hypersensitivity dermatitis (NFnFHD). *Pol J Vet Sci* 2019;22(2):237-242.

24. ¿QUÉ UTILIDAD PUEDE TENER LA DERMORREPARACIÓN EN GATOS ALÉRGICOS?

A pesar de la poca evidencia científica sobre las alteraciones primarias de la barrera cutánea en gatos con síndrome atópico cutáneo felino, es evidente la aparición de alteraciones secundarias por la inflamación asociada al proceso y el autotraumatismo secundario al prurito. Es común observar excoriaciones de gravedad variable que, sin duda, son el reflejo de una pérdida de gran parte de la epidermis exponiendo al sistema inmunitario al contacto inadecuado con alérgenos y patógenos.

Se ha propuesto, por ejemplo, el uso de ácidos grasos por vía oral y tópica con el objetivo de disminuir la necesidad de fármacos antiinflamatorios o distanciar las recaídas. Los resultados obtenidos en los estudios realizados son controvertidos y poco comparables en muchos casos, ya que se han utilizado moléculas diferentes, en proporciones diferentes y con unas pautas de administración no estandarizadas. En general no se observan cambios significativos en los signos clínicos con el uso de ácidos grasos por vía oral, aunque algunos de ellos fueron capaces de disminuir la respuesta cutánea a la histamina en los gatos tratados, y el número de linfocitos en la piel.

Teniendo en cuenta que tanto en el perro como en las personas existen alteraciones primarias de la barrera cutánea en pacientes atópicos, existe la tentación de pensar que también pueda ser así en el gato. A pesar de que existe poca evidencia, algunos de los productos dermorreparadores comercializados tienen registro para su uso en el gato. Si consideramos su alta seguridad parece indicado recomendarlos también en esta especie, en el marco de un tratamiento multimodal del síndrome atópico cutáneo felino.

Bibliografía

- Mueller RS, Nuttal T, Prost C, *et al.* Treatment of the feline atopic syndrome - a systematic review. *Vet Dermatol* 2021;32(1):43-e8.
- Noli C, Della Valle MF, Miolo A, *et al.* Effect of dietary supplementation with ultramicronized palmitoylethanolamide in maintaining remission in cats with nonflea hypersensitivity dermatitis: a double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol* 2019;30(5):387-e117.

25. ¿ES MEJOR UTILIZAR TRATAMIENTOS DERMORREPARADORES TÓPICOS O SISTÉMICOS EN EL GATO?

Siguiendo las recomendaciones que se hacen para el perro, si hablamos de dermorreparación en el gato lo ideal sería utilizar la combinación de moléculas que puedan conseguir el máximo efecto. Así, siempre que sea posible, se recomienda el uso de terapias tópicas y sistémicas, que aporten esfingolípidos, glucosaminoglicanos y nucleótidos. No debemos olvidar que el objetivo de la terapia en esta especie es el mismo que en el perro, que consiste en reparar la barrera cutánea, mejorando la proliferación y diferenciación de queratinocitos y la calidad de los lípidos intercelulares, pero también en disminuir la inflamación con el objetivo de disminuir los signos clínicos y la necesidad total de fármacos inmunosupresores. Este último punto es fundamental en el gato considerando que actualmente no disponemos de alternativas terapéuticas tan seguras como en el perro para el control del prurito (anticuerpos monoclonales, por ejemplo) y la mayoría de los pacientes reciben fármacos crónicos no exentos de riesgo.

Así, cualquier terapia segura que permita disminuir la cantidad total necesaria de estos fármacos es interesante, y siempre es recomendable utilizar productos cuya seguridad haya sido probada en el gato y tengan registro para su uso en esta especie.

