

Trabajo de Fin de Grado

Javier Álvarez Schoendorff



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia

Actualización en el Tratamiento Farmacológico de la Dermatitis Atópica





Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Grado en Farmacia

Trabajo de Fin de Grado
Departamento de Farmacología

Actualización en el Tratamiento
Farmacológico
de la Dermatitis Atópica

Alumno: Javier Álvarez Schoendorff
Tutora: Marina Sánchez Hidalgo

Sevilla, 5 de julio de 2017

RESUMEN

Introducción. La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel que se caracteriza por un intenso picor y apariciones de lesiones eczematosas. Aunque a menudo comienza en la infancia y puede afectar hasta tres de cada diez niños, es también una enfermedad que resulta frecuente en adultos. Existen diferentes clasificaciones según la severidad de las lesiones; a pesar de que en el mayor número de los casos la enfermedad es autorresolutiva, hay casos que no consiguen esta mejoría y alcanzan niveles de severidad que comprometen seriamente la calidad de vida del paciente. **Objetivos.** El objetivo principal del trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada del tratamiento farmacológico al que se acude según las diferentes formas clínicas de la DA, profundizando en los mecanismos de acción, indicaciones, contraindicaciones y principales reacciones adversas de los fármacos que la integran, además de revisar otras medidas no farmacológicas. **Metodología.** Las bases de datos científicas empleadas fueron: PubMed, Fisterra, ClinicalTrials y diversas guías y páginas web de interés especializadas. **Resultados.** El tratamiento establecido para la DA se presenta de forma escalada dependiendo de la severidad y respuesta del eczema ante éste. Los principales fundamentos en los que se va a basar el tratamiento en casos leves de la enfermedad son la reparación continua de la barrera epidérmica con emolientes, la evitación de factores desencadenantes y la terapia antiinflamatoria con corticosteroides tópicos o inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC). En casos severos, se puede llegar a indicar fototerapia o acudir a una terapia sistémica a base de fármacos inmunosupresores, corticosteroides orales y retinoides. El tratamiento sintomático del prurito y el control de las posibles infecciones también resultan claves para el manejo de la enfermedad, además de la introducción de medidas higiénico-dietéticas saludables. **Conclusiones.** A pesar de que existen alternativas terapéuticas que permiten mejorar los síntomas y lograr cierto control a largo plazo de la enfermedad, la DA en la actualidad carece de cura. La búsqueda de prometedores fármacos más selectivos, potentes, sencillos de usar y con mínimos o nulos efectos adversos resulta de gran interés ya que podrían cambiar completamente el panorama actual de la enfermedad.

Palabras clave: corticosteroides, dermatitis atópica, fármacos biológicos, fármacos inmunosupresores, tratamiento farmacológico.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	5
1.1.	CONCEPTO DE DERMATITIS ATÓPICA.....	5
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	5
1.3.	ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	5
1.4.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	8
1.5.	CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD.....	9
1.6.	DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD	10
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	11
3.	METODOLOGÍA.....	12
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1.	ABORDAJE Y OBJETIVO TERAPÉUTICO	14
4.2.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO TÓPICO	14
4.2.1.	EMOLIENTES	15
4.2.2.	CORTICOSTEROIDES TÓPICOS	16
4.2.3.	INHIBIDORES TÓPICOS DE LA CALCINEURINA	19
4.3.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SISTÉMICO	20
4.3.1.	CORTICOSTEROIDES ORALES	21
4.3.2.	FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES.....	21
4.3.3.	ALITRETINOÍNA.....	23
4.3.4.	NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN	24
4.4.	TRATAMIENTO ESPECÍFICO DEL PRURITO	26
4.5.	CONTROL DE INFECCIONES.....	27
4.6.	TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	30
4.6.1.	FOTOTERAPIA	30

4.6.2. TERAPIA PSICOLÓGICA	30
4.6.3. MEDIDAS HIGIENICO-DIETÉTICAS.....	31
5. CONCLUSIONES.....	34
6. BIBLIOGRAFÍA	34

Abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AM: ácido micofenólico

CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS

DA: dermatitis atópica

DeCS: descriptores en ciencias de la salud,

EASI: Eczema Area Severity Index

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

IFN- γ : interferón gamma

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

ITC: inmunomodulador tópico de la calcineurina

MMF: mofetil micofenolato

MS: micofenolato de sodio

SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

Th: linfocito colaborador

TM: tiopurina metiltransferasa

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

TSLP: linfopoyetina estromal tímica

UV: ultravioleta

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (DA) o eczema atópico es la enfermedad inflamatoria crónica y hereditaria de la piel más común en la población (Peng and Novak, 2015), que se caracteriza por una intensa sensación de prurito y recurrentes apariciones de lesiones eczematosas. Su nombre deriva del término atopía, que se refiere a la tendencia personal y/o familiar, generalmente en la niñez o adolescencia, a la sensibilización y producción de inmunoglobulinas (Ig) E en respuesta a alérgenos comunes (Sgo et al., 2003). Se pueden realizar distintas clasificaciones de DA atendiendo a la severidad de la sintomatología y las lesiones que se producen, diferenciando entre formas leves, moderadas o graves. Aunque la incidencia de la enfermedad sea más común en bebés y niños, también es posible su aparición una vez siendo adultos, etapa donde la enfermedad suele verse agravada.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad muestra un incremento a nivel mundial desde hace tres décadas. Se estima que afecta desde un 2 al 10% de la población adulta (Tsianakas and Ständer, 2016), en una proporción ligeramente superior en mujeres que en hombres (Holm et al., 2004; Lee et al., 2017). En niños, en cambio, la prevalencia se estima en niveles superiores que pueden alcanzar hasta el 15-30% de la población infantil (Tsianakas and Ständer, 2016). La DA se considera un problema de salud pública global que puede afectar hasta el 20% de la población mundial (Lee et al., 2016), especialmente a personas que habitan en países industrializados (Bieber, 2010). Los países con la mayor prevalencia se encuentran localizados en el norte de Europa (Asher et al., 2006). Aunque en España no existen datos oficiales acerca de la incidencia y prevalencia real de la DA (Adeaweb, 2017), se calcula que la prevalencia se ha triplicado en los últimos 30 años (Escribano et al., 2017). Se sospecha que el estilo de vida occidental, la exposición a la polución, cambios ambientales y la exposición temprana a alérgenos facilitan la predisposición de la enfermedad en sujetos genéticamente susceptibles.

1.3. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

Las causas finales del desarrollo de la DA no son completamente conocidas, de manera que se postula que se trata de una enfermedad de origen multifactorial, donde las interacciones entre los factores genéticos, inmunológicos y ambientales van a determinar el transcurso de la misma: la severidad de las lesiones, el número de brotes y la duración de éstos.

En la actualidad los dos factores principales que están en estudio son 1) las anomalías en la estructura de la barrera epidérmica ocasionadas por mutaciones genéticas que terminan afectando a la funcionalidad de la epidermis y 2) la inflamación cutánea debido a respuestas inmunitarias inadecuadas ante ciertos antígenos encontrados en la piel. Estos dos factores han resultado ser un gran tema de debate durante mucho tiempo en cuanto a cuál de ellos podría suponer ser el principal causante de la DA y, a día de hoy, lo siguen estando (Peng and Novak, 2015), aunque no cabe duda de la importancia que tiene su estrecha interacción en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.

Durante muchos años se pensó que la primera manifestación de la atopía estaba relacionada con una hipersensibilidad mediada por la IgE a los alérgenos ambientales (Peng and Novak, 2015), hasta el punto de poder incluso provocar la aparición de asma o rinitis alérgica (condición denominada como tríada atópica). Más tarde se comprobó que la elevada producción de IgE tiene una estrecha relación con una alta concentración de linfocitos cooperadores (Th) tipo 2 que se diferencian en linfocitos B. Como tal, las investigaciones sobre la patogénesis, la prevención y el tratamiento se centraron en las anomalías sistémicas de la respuesta humoral y la respuesta inmune mediadas por linfocitos T. Sin embargo, los hallazgos de la epidemiología y de la investigación molecular han cuestionado el papel primordial de los mecanismos alérgicos y, aunque no disminuyen su importancia, tras diversos estudios se ha abierto un nuevo campo en la investigación de la enfermedad colocando a la epidermis y su función de barrera en el punto de mira (Peng and Novak, 2015).

Gracias al desarrollo de nuevas técnicas moleculares se han conseguido identificar mutaciones genéticas que podrían ser relevantes en el mecanismo fisiopatológico de la DA. P.R501X y c.2282del4 son dos mutaciones de pérdida de función que se han encontrado en el gen que codifica para la filagrina, FLG, en individuos europeos, situado en el locus 1q21.3 (Malajian and Guttman-Yassky, 2015; Mu et al., 2014). Se piensa que estas mutaciones pueden tener mucha relevancia puesto que un déficit o malformación de esta proteína es capaz de ocasionar disfunciones en la barrera epidérmica alterando la diferenciación, integridad y cohesión de los queratinocitos, alterar la síntesis de ceramidas, disminuir la retención de agua y producir una acidificación del estrato córneo que facilite la colonización de microorganismos (Cabanillas and Novak, 2016). Estas mutaciones están asociadas con un 50% de pacientes que padecen una DA grave y solo con un 15% de aquellos que padecen una DA leve, por lo que se plantea controversia si estas alteraciones son suficientes para producir la enfermedad per se.

La inflamación cutánea es el segundo marcador distintivo de la DA y se caracteriza por patrones secuenciales y progresivos de infiltración de células inflamatorias, particularmente de linfocitos Th (Navarrete-Dechent et al., 2016). La piel no lesional ya muestra signos de una inflamación subclínica con un número aumentado de células Th1, Th2, Th22 y, en menor grado, Th17 además de un entorno de citoquinas proinflamatorias. En brotes agudos la infiltración de los linfocitos antes nombrados aumenta, especialmente el tipo Th2 (principal responsable de desencadenar el mecanismo alérgico y del que se sospecha que mayor relevancia tiene en la enfermedad) mientras que, en las lesiones crónicas, el número de linfocitos Th17 y Th22 se encuentra reducido (Weidinger and Novak, 2016) (Figura 1).

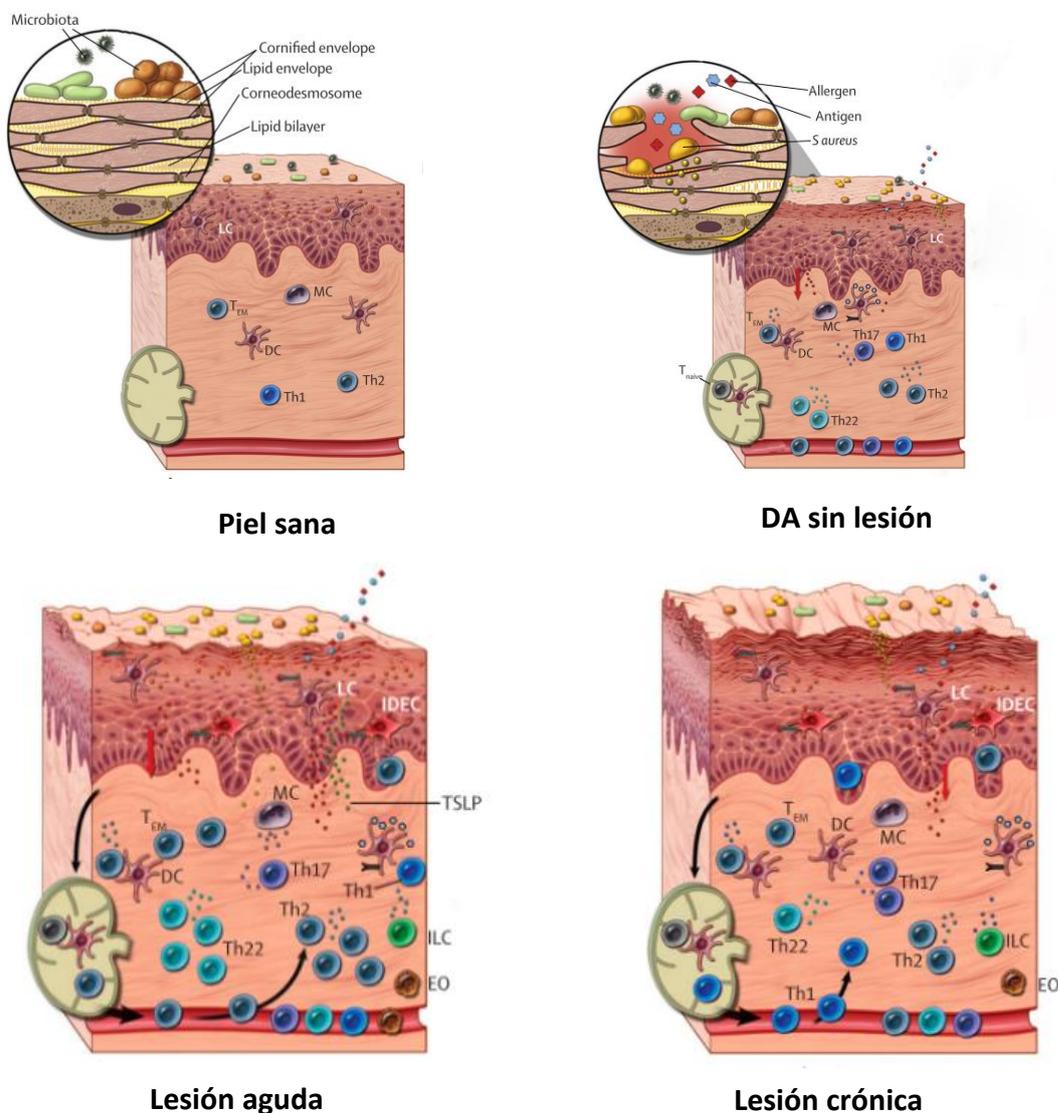


Figura 1. Comparación de la situación de la respuesta humoral entre una piel sana y los diferentes estadios de DA. Tomada y modificada de Weidinger and Novak, 2016.

Se ha comprobado que la presencia de citoquinas secretadas por linfocitos Th2, específicamente las interleucinas (IL): IL-4, IL-13, IL-25 e IL-33, junto con el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ), son capaces de modular la función de los queratinocitos provocando un aumento en la secreción de linfopoyetina estromal tímica ((TSLP), causante del prurito) e inducir apoptosis en estas células. Este aumento de los niveles de TSLP estimula a su vez las células dendríticas aumentando los niveles de Th2 y, además, provoca una disminución de la producción de ácidos grasos de cadena larga y ésteres de ceramidas alterando la barrera cutánea y, por tanto, reduciendo su eficacia en cuanto al mecanismo de defensa frente a agentes externos. El aumento de linfocitos Th2 en la dermis induce la formación de calicreína de serina proteasa 7 que, en niveles elevados, participan también en la disfunción de la barrera epidérmica.

Finalmente, la presencia de factores ambientales también puede aumentar el riesgo de padecer DA. El estar expuesto a un ambiente urbano, la contaminación ambiental, el humo de cigarrillo y la exposición al pelo y caspa de gato y ácaros, pueden ser causas importantes en la aparición del brote.

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma principal de la DA es el prurito intenso, hasta el punto en el que su ausencia puede tener tanta relevancia como para dudar del diagnóstico de la enfermedad. El rascado crónico causado por la intensa sensación de prurito puede generar lesiones más graves que generalmente cursan con dolor y molestias para el paciente.

Las erosiones superficiales características son la aparición de eczema, prurigo y eritema (Sánchez Santos and Blanco-Ons Fernández, 2016) y aparecen en consecuencia al rascado crónico por la intensa sensación de prurito, pudiendo alcanzar estadios más graves dando lugar a la formación de placas liquenificadas (Conejo-Mir Sánchez et al., 2010). Las lesiones pueden presentarse en tres estadios diferentes (Figura 2) según su apariencia:

- **Agudo:** lesiones eritematosas con pápulas, vesículas, exudado y escoriaciones, intensamente pruriginosas.
- **Subagudo:** pápulas eritematosas, descamativas, con excoriaciones.
- **Crónico:** liquenificación, engrosamiento de pliegues, pápulas hiperqueratósicas y cambios de pigmentación.

Las lesiones pueden aparecer en cualquier zona corporal, aunque normalmente suelen encontrarse distribuidas en zonas localizadas según la edad del paciente (Figura 3).

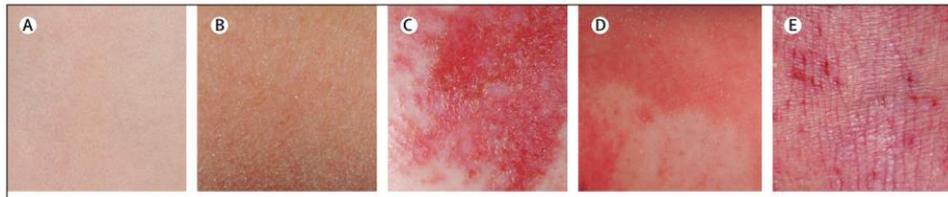


Figura 2. Ejemplo de aumento de (A) piel sana, comparada con (B) estadio controlado, (C) estadio agudo, (D) estadio subagudo y (E) estadio crónico de piel afectada por DA. Tomada y modificada de Weidinger and Novak, 2016.



Figura 3. Distribución común de las localizaciones de DA (marcadas en rojo) según la edad del paciente y su severidad (intensidad del color). Tomada y modificada de Weidinger and Novak, 2016.

1.5. CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD

En el 60% de los casos la enfermedad se manifiesta durante el primer año de vida, aunque el primer brote puede ocurrir a cualquier edad. El primer signo clínico en aparecer es una excesiva sequedad cutánea acompañada de asperezas y prurito; las lesiones eczematosas no suelen ocurrir hasta, como mínimo, el segundo mes de vida (Weidinger and Novak, 2016).

El transcurso de la enfermedad continúa con largos períodos de recaídas y remisiones con apariciones puntuales de brotes más severos. Cabe señalar que la enfermedad resulta de carácter leve en el 80% de los niños afectados y que hasta en el 70% de los casos, la enfermedad mejora considerablemente o incluso se autorresuelve a finales de la infancia (Weidinger and Novak, 2016). Las apariciones de brotes severos durante la niñez, un historial familiar de DA y sensibilidad temprana a alérgenos constituyen factores de riesgos muy indicativos en cuanto a la posibilidad de seguir padeciendo una DA más severa y persistente en la adultez. Estimaciones recientes de la prevalencia en personas adultas indican que la enfermedad aún prevalece en un 10% de los adultos que sufrieron DA durante su niñez (Weidinger and Novak, 2016) y que están dándose más casos en los que la enfermedad aparece por primera vez éstos siendo ya adultos. Además, muchos pacientes de los cuales

aparentemente se piensa que han superado la enfermedad, continúan teniendo una piel hiperreactiva y sensible, y que incluso pueden sufrir recidivas después de largos períodos sin síntomas previos (Weidinger and Novak, 2016).

1.6. DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD

No se han encontrado pruebas de laboratorio concluyentes que sean capaces de validar el diagnóstico de la DA, por lo que el diagnóstico se basa exclusivamente en los criterios clínicos. Se han desarrollado tablas con conjuntos diagnósticos a los que se acude para determinar el diagnóstico de la enfermedad. Clásicamente se han utilizado los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka publicados en 1980 (Hanifin et al., 1980) (Tabla 1) y a pesar de su antigüedad son los criterios que mayormente se siguen utilizando (Weidinger and Novak, 2016). En un consenso llevado a cabo en el año 2003 organizado por la “American Academy of Dermatology”, se realizó una revisión de estos criterios y se plantearon otros (Tabla 2) que defendían ser aplicables a un mayor rango de edad y ser más útiles en el contexto clínico (Weidinger and Novak, 2016), aunque estos criterios nunca han superado ningún proceso de validación (Eichenfield et al., 2014).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la DA. Tomada y traducida Hanifin et al., 1980

Criterios de Hanifin y Rajka para el diagnóstico de la DA
<p>1. Criterios mayores (debe presentar mínimo 3 de 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Morfología y distribución típicas • Carácter crónico y recidivante • Historial personal o familiar de atopía <p>2. Criterios menores (debe presentar mínimo 3 de 23)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xerosis • Ictiosis / hiperlinealidad / queratosis pilar • Hipersensibilidad reactiva tipo 1 en pruebas cutáneas • IgE sérica elevada • Edad precoz de comienzo • Tendencia a infecciones cutáneas • Dermatitis inespecífica en manos y pies • Eczema del pezón • Queilitis • Conjuntivitis recidivante • Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan • Queratocono • Catarata subcapsular anterior • Ojeras • Palidez o eritema facial • Pitiriasis alba • Pliegues en la parte anterior del cuello • Sensación de prurito provocado por el sudor • Intolerancia a la lana y jabones • Acentuación perifolicular • Intolerancias alimentarias • Aparición de brotes por factores ambientales o emocionales • Dermografismo blanco

Tabla 2. Características a considerar en el diagnóstico de pacientes con DA. Tomada y traducida de Eichenfield et al., 2014

Características a considerar en el diagnóstico de pacientes con DA
<p>1. Características esenciales – tienen que estar presentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Eczema • Patrones típicos en cuanto a la morfología de las lesiones y la edad del paciente* • Historial crónico o recidivante <p>*Los patrones incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lesiones en la cara, cuello y flexores en lactantes y niños 2. Lesiones en los flexores en cualquier tipo de edad 3. Ausencia de lesiones en las ingles o axilas <p>2. Características importantes – suelen estar presentes y ayudan al diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio temprana • Atopía <ul style="list-style-type: none"> - Historial personal o familiar - Reactividad de la IgE • Xerosis <p>3. Características asociadas – ayudan al diagnóstico pero no son capaces de definirlo por sí mismas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta vascular atípica (p.e. palidez facial, dermatografismo blanco) • Queratosis pilaris, pitiriasis alba, manos hiperlineares, ictiosis • Alteraciones oculares o periorbitales • Acentuación perifolicular, liquenificación, prurigo

Se han establecido diversos métodos para cuantificar la gravedad de la DA. Los más relevantes son el Índice de Extensión y Gravedad de la DA - “Eczema Area Severity Index” (EASI) y el “Scoring Atopic Dermatitis” (SCORAD), que es el instrumento de valoración de gravedad de la patología más utilizado en Europa, que evalúa tres aspectos (Sánchez Santos and Blanco-Ons Fernández, 2016):

- 1. Extensión de la enfermedad.** Valora la extensión del área afectada siguiendo la Regla de los Nueves de Wallace, que consiste en dividir la superficie corporal en nueve partes diferentes.
- 2. Características clínicas.** Se mide la intensidad de las lesiones en una escala donde el 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderada y 3 = grave; hasta un máximo de 18. Se valora la presencia de:
 - Eritema
 - Edema/pápula
 - Exudado/costra
 - Excoriación
 - Liquenificación
 - Sequedad
- 3. Síntomas subjetivos.** Se valora la sensación de prurito y la pérdida de sueño con la ayuda de una escala visual analógica de 0 a 10 (máximo 20 puntos en total).

Dependiendo de la puntuación obtenida tras la medida se pueden establecer hasta tres grados de la enfermedad:

- **Leve:** puntuación comprendida entre 0 y 25.
- **Moderado:** puntuación comprendida entre 25 y 50.
- **Grave:** puntuación mayor de 50.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como se mencionó anteriormente, la DA es una enfermedad emergente que afecta a alrededor de mil millones de personas en el mundo. Si bien a día de hoy no se conocen exactamente las causas que originan la enfermedad, las hipótesis actuales barajan la presencia de un carácter autoinmune, una predisposición genética y una sensibilidad a los factores ambientales. El desconocimiento del mecanismo fisiopatológico exacto dificulta la selección de fármacos realmente efectivos que sean capaces de curar la DA, aunque existen alternativas que pueden mejorar la sintomatología e incluso ayudar a alcanzar cierto control sobre ella. Aunque el abanico farmacológico al que se acude actualmente es amplio, a medida que la severidad aumenta, la eficacia del tratamiento se ve comprometida. Recientes estudios de investigación están presentando muy buenos resultados con el uso de nuevas moléculas que consiguen tratar la enfermedad de una forma más eficaz que las terapias convencionales e

incluso se espera que puedan ser capaces de cambiar el transcurso de la enfermedad por completo.

Las consultas de pacientes a médicos (especialmente pediatras) y farmacéuticos sobre la DA es muy común, por lo que en el desempeño de la profesión farmacéutica es de gran interés conocer el abordaje y manejo terapéutico de aquellos pacientes que sufren DA y poder así realizar intervenciones farmacéuticas de calidad, útiles para los pacientes y que faciliten las funciones de otros personales sanitarios.

Por ello, el objetivo general del trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada sobre el manejo terapéutico de la DA, proporcionando información detallada y actualizada del tratamiento farmacológico actual y de las medidas no farmacológicas complementarias que conlleven a una mejora de la salud de los pacientes afectados de DA. Profundizaremos pues, en los mecanismos de acción, posología, indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y principales reacciones adversas de los fármacos que la integran.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo constituye una revisión bibliográfica realizada a partir de publicaciones influyentes en cuanto al tratamiento de la DA. Se seleccionaron publicaciones de acceso libre y gratuito para la Universidad de Sevilla a través del catálogo de la biblioteca de la Universidad de Sevilla, comprendidas entre el año 2000 y 2017. Dicha búsqueda fue efectuada desde el 1 de noviembre del 2016 hasta el 15 de julio del 2017.

Para asegurar la calidad de la revisión bibliográfica se acudió primeramente al servicio de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) con el objetivo de obtener las palabras clave de búsqueda estandarizadas más precisas que permitieron la posterior búsqueda de artículos en bases de datos especializadas, pudiéndose elaborar un trabajo con valor científico de rigor.

Al introducirse “dermatitis atópica” se obtuvo como resultado “dermatitis, atopic”. Posteriormente se visitó la página web de la “National Center for Biotechnology Information” (NCBI), se seleccionó en el buscador la opción de “Medical Subject Headings” (MeSH) y se realizó la búsqueda usando las palabras “dermatitis, atopic”. Se seleccionó el único ítem resultante de la búsqueda con relevancia: “Dermatitis, atopic” (MeSH ID: D003876) y, tras aprobarse que la definición coincidía con el criterio de la temática, se hicieron uso de los diferentes “subheadings” y conectores u operadores booleanos para establecer los términos búsqueda. Se prefirió realizar la búsqueda de artículos por secciones pues, a pesar de ser la temática común, fue necesario profundizar en algunos artículos que trataban ciertos aspectos

de forma más específica, por lo que se consiguió información más precisa y trabajar de forma más organizada.

1. Para la obtención de información acerca de la epidemiología de la enfermedad se utilizaron los “subheadings” preestablecidos: “economics”, “epidemiology”, “mortality”, “prevention and control” y “statistic and numerical data”. Se añadieron al buscador con el conector “and” y se realizó la búsqueda en PubMed obteniéndose un total de 2400 resultados. Se acotaron los resultados debido al gran número de artículos que coincidieron con los primeros criterios de búsqueda; se estableció un filtro para aquellas publicaciones que fueran revisiones, con una antigüedad no mayor a 5 años, de especie humana y que estuviesen redactadas en inglés, español, italiano o francés. Se obtuvieron 98 resultados que fueron ordenados por orden de publicación, desde los más recientes hasta los más antiguos y después por impacto, para evitar descartar los documentos más influyentes.

2. Se consideró que para comprender en qué se basa el tratamiento de la enfermedad era fundamental comprender previamente el mecanismo fisiológico y patológico. Por ello se realizó una búsqueda de documentos que informasen acerca de cómo afectan los mecanismos anteriormente descritos en la aparición y transcurso de la enfermedad. Se utilizaron los “subheadings”: “etiology”, “immunology”, “genetics”, “pathology”, “physiology” y “physiopathology”, se añadieron al buscador con el conector “and” y se aplicaron los filtros anteriormente descritos en el apartado 1. Se presentaron 351 resultados.

3. Para la selección del contenido que constituyó la base de nuestro estudio, la farmacoterapia, se realizaron búsquedas generales usando el “subheading”: “drug therapy”. Resultaron una gran cantidad de artículos que no fueron capaces de satisfacer las necesidades de recopilación de información, por lo que se realizaron varias búsquedas secundarias añadiéndose diferentes formas de tratamiento o medicamentos en cuestión: “dermatitis atopic and topical treatment”, “dermatitis atopic and systemic treatment”, “dermatitis atopic and corticosteroid”, “dermatitis atopic and calcineurin inhibitors”, “dermatitis atopic and immunosuppressors”, “dermatitis atopic and ciclosporine”, “dermatitis atopic and methotrexate”, “dermatitis atopic and pruritus” y “dermatitis atopic and dupilumab”.

La selección de dichos artículos se realizó en base a revistas de alta calidad englobadas en el primer cuartil y un alto factor de impacto. De manera adicional, se obtuvo información procedente de la Biblioteca Cochrane Plus, así como de guías especializadas que tratan sobre la DA: la “Guía Clínica de Fisterra de la dermatitis atópica” y la “Guía de tratamiento de la dermatitis atópica en el niño”. Finalmente, la información relativa a las características de cada uno de los fármacos empleados en el tratamiento de las distintas formas de DA, tales como los

mecanismos de acción, indicaciones terapéuticas, posología, contraindicaciones y reacciones adversas más frecuentes, fue revisada a través de las fichas técnicas de los medicamentos a través del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (CIMA, AEMPS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ABORDAJE Y OBJETIVO TERAPÉUTICO

A pesar de que la DA en la actualidad carece de cura, existen alternativas terapéuticas que permiten mejorar los síntomas y lograr cierto control a largo plazo de la enfermedad. El tratamiento establecido para la DA se presenta de forma escalada dependiendo de la respuesta del eczema ante éste. Los principales fundamentos en los que se va a basar el tratamiento son: la reparación continua de la barrera epidérmica con emolientes, la evitación de factores desencadenantes a nivel individual y la terapia antiinflamatoria con corticosteroides tópicos o inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC). En casos severos, se puede llegar a indicar fototerapia o más comúnmente acudir a una terapia sistémica haciendo uso de otros fármacos, pero cabe destacar la necesidad de realizar una valoración en cuanto a la relación beneficio-riesgo por la dificultad añadida que puede acarrear el uso de algunos de estos medicamentos. A día de hoy se están obteniendo datos esperanzadores en el uso de medicamentos biológicos, pero todavía se necesita comprender mejor la heterogeneidad de la enfermedad y sus subtipos, el papel de la atopía y la autoinmunidad, los mecanismos asociados a la sensación de picor y obtener datos que corroboren la efectividad y eficacia de estas nuevas terapias. Junto al tratamiento farmacológico, también es primordial conocer otras alternativas no farmacológicas como el apoyo psicológico o medidas higiénico-dietéticas que de igual forma pueden resultar en la mejora del transcurso de la enfermedad y calidad de vida del enfermo.

4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO TÓPICO

Generalmente la mayoría de los casos de DA con un cuadro leve se tratan a este nivel. Mediante el uso de farmacoterapia tópica se obtienen resultados que, en su mayoría, suelen ser efectivos y con un perfil de seguridad, hasta el día de hoy, muy aceptables. Se recomienda que los tratamientos tópicos se apliquen siempre después de que la piel se haya limpiado de forma adecuada. Entre ellos se incluyen:

4.2.1. EMOLIENTES

La piel seca o xerosis constituye uno de los principales signos de la DA y juega un papel patogénico importante en cuanto a la disfunción epidérmica que se produce por la pérdida de agua en la epidermis. Las sustancias emolientes e hidratantes promueven el mantenimiento y restauración continua de la barrera epidérmica (Giam et al., 2016). A pesar de no considerarse sustancias con actividad farmacológica, se han incluido en este grupo por la gran importancia que suponen tanto en el tratamiento como en el mantenimiento de la DA.

Los emolientes suavizan la piel a través del suministro de lípidos exógenos y reducen la pérdida de agua mediante la formación de una capa oclusiva. A estos productos emolientes pueden añadirse humectantes, tales como la urea, la glicerina o el ácido láctico consiguiendo aumentar los niveles de hidratación en el estrato córneo. Algunos productos nuevos contienen otros ingredientes adyuvantes como ceramidas y ácidos grasos esenciales, pero se ha visto que existe controversia en base a la superioridad sobre los emolientes tradicionales (Gelmetti and Wollenberg, 2014, Nankervis et al., 2016, Weidinger and Novak, 2016), ya que cuando se realizan ensayos clínicos con estos nuevos productos es muy común el uso concomitante de corticosteroides tópicos y, por tanto, es difícil valorar objetivamente la eficacia del activo emoliente. Del mismo modo, existe también controversia de si la adición de antisépticos o antimicrobianos a estas formulaciones puede llegar a ser de utilidad reduciendo la aparición de brotes (Weidinger and Novak, 2016). Para evitar reacciones irritantes y alérgicas, se recomienda siempre el uso de productos sin fragancias ni perfumes.

Además de la elección de las sustancias emolientes, la elección de la forma dermofarmacéutica que se va a aplicar es clave para la obtención de resultados óptimos (Sathishkumar and Moss, 2016). Así, se prefiere elegir una forma dermofarmacéutica u otra atendiendo a la edad del paciente, el área corporal a tratar, la severidad de las lesiones o incluso según preferencias individuales.

- Cremas con un contenido intermedio lipídico se aplican bien en áreas grandes y subagudas.
- Los ungüentos contienen una mayor concentración lipídica; proporcionan una mayor lubricación y oclusión útil en el tratamiento de áreas muy secas y líquidas.
- Las lociones son formulaciones con un alto contenido de agua y pueden utilizarse para enfriar o secar lesiones inflamadas o exudantes.

Incluso habiendo consenso en el uso de emolientes como principal mantenimiento de la terapia, es importante recordar que el uso directo de éstos sobre la piel inflamada apenas

tiene efecto. Se ha visto que esto es un error común (Gelmetti and Wollenberg, 2014), sobre todo causado por pediatras que rehúsan al uso de corticosteroides tópicos o ITC, medicamentos necesarios para tratar la inflamación para que el emoliente llegue a ser suficientemente efectivo como para mantener el control de la enfermedad por sí solo. Este error deriva de la premisa de que los emolientes son siempre efectivos y nunca tienen efectos adversos. Sin embargo, como hemos mencionado antes, los emolientes solo serán efectivos cuando se cumplan dos premisas: la inflamación está controlada (y sin exudado) y la formulación del emoliente es la indicada para para el tipo de lesión a tratar.

4.2.2. CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Los corticosteroides tópicos son antiinflamatorios esteroideos que desde hace mucho tiempo se mantienen como la primera línea en el tratamiento antiinflamatorio para controlar los brotes agudos de la DA y las principales necesidades individuales del paciente (prurito, insomnio y quemazón). Está comprobado que son medicamentos seguros indicados tanto para formas leves, moderadas o severas de DA, siempre y cuando se utilice el indicado para cada lesión y se haga un uso correcto y racional de ellos.

La eficacia clínica de estos medicamentos se debe sobre todo a su efecto antiinflamatorio producido por la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias (como la lipocortina 1, la interleucina 10, entre otros) y la inhibición de la expresión de genes relacionados con la producción de múltiples de sustancias inflamatorias (citocinas, enzimas, moléculas de adhesión y receptores). Además, también tienen actividad inmunomoduladora al producir una disminución de células de Langherhans y la inhibición de la actividad de los linfocitos T y eosinófilos (Grau, 2006).

Para seleccionar el mejor corticosteroide, el médico especialista se regirá siguiendo ciertos criterios, buscando obtener la máxima eficacia con la menor incidencia de aparición de efectos adversos posible. Se deberá atender a:

1. **Las propiedades intrínsecas del fármaco.** Las propias características de la molécula (potencia del corticoide) y la concentración en la que se halla en el medicamento (Tabla 3).

Tabla 3. Potencia de los diferentes corticosteroides tópicos comercializados en España. Tomada y modificada de Lázaro et al., 2010)

Potencia	Principio Activo
Grupo I - Baja	Fluocortina 0.75% Hidrocortisona acetato 0.25% - 0.5% - 2.5%
Grupo II - Media	Clobetasona 0.05% Diclorisona acetato 0.25% - 1% Fluocinolona acetónido 0.01% Flupamesona 0.15% - 0.3% Hidrocortisona aceponato 0.127% Hidrocortisona butirato 0.1%
Grupo III - Alta	Beclometasona dipropionato 0.025% - 0.1% Betametasona valerato 0.05% - 1% Budesonida 0.025% Desoximetasona 0.25% Fluclorolona acetónido 0.2% Fluocinolona acetónido 0.025% Fluocinonido 0.05% Fluocortolona monohidrato 0.2% Hidrocortisona aceponato 0.127% Metilprednisolona aceponato 0.1% Mometasona furoato 0.1% Prednicarbato 0.25%
Grupo IV - Muy alta	Clobetasol propionato 0.05% Diflorasona diacetato 0.05% Difluocortolona valerato 0.3% Fluocinolona acetónido 0.2% Halometasona 0.05%

2. **El vehículo utilizado.** La elección de la forma farmacéutica puede incluso llegar a tener tanta importancia como la propia elección del fármaco, ya que va a condicionar la efectividad del tratamiento al influir en la absorción y duración de acción, que dependerá de la naturaleza de los excipientes que la compongan (Figura 3).

Además, es común encontrar formulaciones con otros compuestos que también son capaces de modificar el efecto de los corticosteroides, véase la adición de urea (que mejora la hidratación) o el ácido salicílico (efecto queratolítico) (Grau, 2006).



Figura 3. Formas farmacéuticas ordenadas de mayor a menor según la capacidad para aumentar la potencia del efecto a igualdad de principio activo, dosis y concentración en la formulación de corticosteroides tópicos. Tomada y modificada de Lázaro et al., 2010.

3. **El tipo de lesión y su localización** también determinarán la elección de un fármaco u otro, pues la estructura de la piel no es la misma en toda la superficie corporal (Tabla 4).

Tabla 4. Cantidades de aplicación de corticosteroides tópicos en adultos y niños según localización de la lesión. Tomada y modificada de Lázaro et al., 2010.

Cantidad de medicamento para un adulto		Cantidad de medicamento para un niño (Tomando como unidad la punta del dedo de un adulto)					
		Edad	Cara	Miembro superior	Miembro inferior	Pecho	Espalda
Cara y cuello	15 - 30 gramos	3 - 6 meses	1	1	1.5	1	1.5
Ambas manos			1.5	1.5	2	2	3
Cuero cabelludo	30 - 60 gramos	1 - 2 años	1.5	2	3	3	3.5
Ambos brazos			1.5	2	3	3	3.5
Ambas piernas	100 gramos	3 - 5 años	1.5	2	3	3	3.5
Tronco			1.5	2	3	3	3.5
Inglés y genitales	15 - 30 gramos	6 - 10 años	2	2.5	4.5	3.5	5

Es aconsejable aplicar capas finas ya que está comprobado que el exceso de dosis no acelera la mejoría del proceso. Como el estrato córneo actúa de reservorio permitiendo una penetración gradual del medicamento hacia capas más profundas, con una o dos aplicaciones diarias basta para la mayoría de los preparados (Lázaro et al., 2010).

La duración del tratamiento es variable, pero siempre debe ser limitada en el tiempo ya que se refiere a un tratamiento sintomatológico. En general, se estima un período entre 3 días y 2 semanas de tratamiento (Hello et al., 2016) y, si no responde correctamente, el paciente deberá volver a reevaluarse y muy probablemente cambiar de estrategia terapéutica, ya que la efectividad de éstos fármacos se estima como excelente.

Como la gran mayoría de los medicamentos, los corticosteroides administrados por vía tópica también pueden ocasionar efectos adversos. Los más comunes son hipertrichosis, fragilidad cutánea, irritación, picor, eritema facial, hiper o hipopigmentación y los más graves por su irreversibilidad son la atrofia epidérmica, telangiectasias y aparición de estrías. La aparición de éstos puede ser prevenidos en gran medida con una correcta aplicación y educación al paciente o sus padres.

Es conveniente que la retirada del tratamiento se realice paulatinamente y no de forma brusca ya que puede dar lugar a la aparición del brote nuevamente. Es posible recurrir a corticosteroides de menor potencia e incluir sustancias emolientes hasta finalizar con el tratamiento.

Se puede acudir a técnicas de vendajes de oclusión para favorecer la penetración del activo y aumentar la temperatura del lugar de aplicación, aumentando la eficacia del corticosteroide.

Esta técnica se utiliza en formas más severas de DA y es necesario saber que puede potenciar la aparición de efectos adversos e incluso permitir el paso a circulación sistémica, por lo que precisa de una mayor vigilancia (Hello et al., 2016).

Durante el primer trimestre de embarazo hay que evitar el uso de preparados tópicos que contengan corticoides. En concreto, durante el embarazo debe evitarse la aplicación en zonas extensas, el uso prolongado del tratamiento o el uso de vendajes oclusivos.

4.2.3. INHIBIDORES TÓPICOS DE LA CALCINEURINA

Los inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) son antiinflamatorios no esteroideos. Su mecanismo de acción se basa en evitar la defosforilación del factor de activación nuclear de las células T citoplasmático, evitando así su entrada al núcleo y posterior síntesis y transcripción de citoquinas proinflamatorias (Fonseca., 2004). Se consideran como una opción de segunda línea para el tratamiento a corto plazo y aparición de brotes, tanto si son leves, como moderados o severos de la DA.

Existen muchos ensayos clínicos sobre los ITC al ser medicamentos que han salido recientemente al mercado (en el año 2002). No existe duda sobre la eficacia y el escaso perfil de efectos adversos de estos inmunomoduladores tópicos (Gelmetti and Wollenberg, 2014, Grey and Maguiness, 2016, Sathishkumar and Moss, 2016, Weidinger and Novak, 2016) y cabe preguntarse por qué no sustituyen a los corticosteroides. Aun siendo difícil la obtención de resultados objetivos cuando se realizan comparaciones de la eficacia entre los corticosteroides y los ITC (Nankervis et al., 2016) (por el gran abanico de moléculas que existen, la gran variedad de concentraciones que se utilizan y los diferentes estadios del eczema según el paciente), existen estudios que concluyen que son medicamentos más caros, con un perfil de efectos adversos que se presentan de forma más frecuente y con una eficacia muy similar (Broeders et al., 2016). Otro estudio indica que existen sospechas de que estos medicamentos puedan ser causantes de la aparición neoplasias de estirpe linfocítica (Lee et al., 2016), aunque hasta el día de hoy no se ha conseguido demostrar su relación causa-efecto (Martins et al., 2015). Los corticosteroides se mantienen pues, en un escalón previo al de los ITC ya que la experiencia de uso de los corticoides es bien conocida y los efectos adversos son fácilmente evitables siempre que se realice un uso adecuado de ellos. Existen actualmente en el mercado dos fármacos y un total de tres presentaciones:

Pimecrolimus 10mg/g crema (Elidel®). Está indicado en la DA leve-moderada en personas a partir de los 2 años de edad. No se recomienda el uso concomitante con corticoides. Aplicar una fina capa de crema 2 veces al día hasta que se produzca el aclaramiento de la lesión, hasta

un máximo de 6 semanas. Superada esta pauta, se considerarán otras alternativas terapéuticas.

Tacrolimus 0.03% pomada (Protopic®). Está indicado en la DA moderada-grave en personas a partir de los 2 años de edad. No se recomienda el uso concomitante con corticoides. Aplicar una fina capa de crema 2 veces al día hasta que se produzca el aclaramiento de la lesión, hasta un máximo de 3 semanas.

Tacrolimus 0.1% pomada (Protopic®). Está indicado en la DA moderada-grave en personas a partir de los 16 años de edad. No se recomienda el uso concomitante con corticoides. Aplicar una fina capa de crema 2 veces al día hasta mejora de la lesión. Cuando el eczema mejore, es importante continuar con la concentración a 0.03% para evitar la aparición de efecto rebote.

A día de hoy no se han observado efectos adversos graves por el uso de estos medicamentos, aunque el perfil de seguridad a largo plazo está bajo seguimiento/vigilancia. Es normal sentir una sensación de ardor o picor en las zonas donde aplica; otros efectos adversos menos comunes son sensación de prurito, aparición de eritema en la zona de aplicación, reacciones alérgicas, hipo o hiperpigmentación, infecciones cutáneas. Cabe destacar que no provoca atrofia en la piel, que es un efecto adverso preocupante con el uso de corticosteroides. Así mismo, no se han obtenido datos suficientes sobre el uso de pimecrolimus o tacrolimus vía tópica en mujeres embarazadas o lactantes.

4.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SISTÉMICO

Cuando el tratamiento a nivel tópico resulta insuficiente, se requiere acudir a terapia sistémica. El tratamiento sistémico se recomienda en formas severas, crónicas y resistentes de DA, siempre y cuando lo determine un médico especialista. Pueden darse casos también en el que el eczema se presente en lapsos de tiempo más cortos, entonces podría indicarse también terapia sistémica combinada manteniendo el tratamiento a nivel tópico (Gooderham et al., 2016), aunque éste uso se haría de forma *off-label*, es decir, para una indicación que no se encuentra recogida en la ficha técnica del medicamento. La gestión de la DA severa puede suponer un verdadero desafío, por lo que es sumamente importante la integración de programas de educación al paciente para que el tratamiento resulte exitoso. Cabe destacar que estos fármacos deben usarse con mayor precaución y antes de iniciar con el tratamiento, conviene valorar la potencial aparición de efectos adversos y la relación beneficio riesgo que puede acarrear el uso de determinados medicamentos (Tabla 5).

4.3.1. CORTICOSTEROIDES ORALES

Los corticosteroides orales son ampliamente utilizados en períodos que cursan con brotes agudos cuando se es incapaz de controlar el eczema a nivel tópico o cuando se considera que la administración oral es más segura que una aplicación tópica por la extensa distribución de las lesiones (Tabla 5). Aunque existen pocos ensayos clínicos, son medicamentos muy usados en adultos; de hecho, un estudio indica que alrededor de un 10% de los adultos con DA severa recibe tratamiento antiinflamatorio a nivel sistémico en algún momento del transcurso de la enfermedad (Garnacho-Saucedo et al., 2013), mientras que el uso de éstos fármacos en niños es muy escaso por su peligrosidad en este tipo de sujetos.

Raramente son los fármacos indicados para un tratamiento a largo plazo debido a la severidad de los efectos adversos que producen. Tan pronto como los síntomas mejoren (especialmente la sensación de prurito), el tratamiento debe discontinuarse manteniendo el tratamiento tópico y emoliente. Es crucial que se reduzca la dosis de forma lenta y progresiva a lo largo del tiempo para minimizar la posibilidad de desarrollar efecto rebote.

Los corticosteroides más usados para tratar el eczema por vía sistémica son la prednisona y la prednisolona (Garnacho-Saucedo et al., 2013).

4.3.2. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Los fármacos inmunosupresores son un grupo de fármacos que producen supresión del sistema inmunológico. Están indicados para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado y para el tratamiento de enfermedades de origen autoinmune. Para el tratamiento de la DA se han llevado a cabo estudios acerca de algunos de ellos:

Ciclosporina. La ciclosporina A (o ciclosporina) es un fármaco inmunomodulador que actúa inhibiendo la transcripción de IL-2 y otras citocinas, impidiendo la activación de linfocitos T (Ko et al., 2016). La ciclosporina es el único medicamento que tiene aprobada su indicación para el tratamiento de la DA moderada-severa en adultos que requieren tratamiento inmunosupresor cuando no han respondido de forma adecuada al tratamiento tópico (Tabla 5).

Preferentemente se establece su uso para un tratamiento a corto plazo para el tratamiento de la DA moderada-severa, aunque puede usarse como terapia de mantenimiento con una duración máxima de 2 años (Megna et al., 2016, Weidinger and Novak, 2016), con el fin de evitar la aparición de efectos adversos graves. Es necesario someter al paciente a monitorización (especialmente se recomienda vigilar la función renal) antes y después de la

administración del medicamento. Además, se recomienda controlar la presión arterial y realizar análisis de sangre cada 3 meses cuando se opte por una administración a largo plazo.

Existe un ensayo en el que se concluye que el uso concomitante de ciclosporina con tratamiento tópico es capaz de aumentar el tiempo refractario entre brote y brote (Schmitt et al., 2007). Un problema asociado al medicamento es que es muy usual que su discontinuación produzca un efecto rebote (Weidinger and Novak, 2016).

Azatioprina. La azatioprina es un antimetabolito inmunosupresor que inhibe la síntesis de purinas reduciendo la proliferación de leucocitos.

Constituye el segundo escalón terapéutico para el tratamiento de la DA severa tanto en niños como en adultos. A pesar de que existen estudios donde se demuestra que puede llegar a ser un tratamiento efectivo y seguro, los datos no se consideran lo suficientemente concluyentes por lo que su indicación sigue siendo *off-label*, cuando la ciclosporina no sea efectiva o esté contraindicada por alguna razón. Un problema de este fármaco es su demora en el inicio de la respuesta terapéutica, que se estima en una media de 4 meses (Garnacho-Saucedo et al., 2013), por lo que suele determinarse como un medicamento estabilizador en el control de las recidivas más que como fármaco de rescate ante un brote grave. Es común el uso concomitante de corticosteroides orales para obtener una respuesta terapéutica inicial rápida hasta que la azatioprina comience a hacer efecto.

Para ajustar la dosis y administrar la idónea a cada paciente de forma individualizada se recomienda realizar una medida de la tiopurina metiltransferasa (TM) en sangre. La azatioprina se metaboliza en 6-mercaptopurina y luego en 6-tioguanina (P. Gisbert et al., 2006); estas tres moléculas tienen efecto inmunosupresor. Las personas con una menor cantidad o con una menor actividad de la tiopurina metiltransferasa deben reducir dosis porque el medicamento se acumula durante más tiempo corriendo el riesgo de producirse toxicidad severa.

Metotrexato. El metotrexato es un antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico produciendo un efecto inmunosupresor e antiinflamatorio.

Existen estudios que demuestran que el metotrexato es bien tolerado y supone un tratamiento efectivo para formas moderadas-severas de DA (Megna et al., 2016). Sin embargo, su indicación sigue siendo *off-label* cuando la ciclosporina no es efectiva o se encuentra contraindicada. Como se ha indicado anteriormente, la eficacia clínica se estima muy similar a la de la azatioprina, por lo que, hasta la espera de más resultados, la elección de usar un

medicamento u otro dependerá del médico especialista (Megna et al., 2016). En algunos estudios que se han revisado, el metotrexato se coloca como una tercera alternativa cuando la azatioprina no da buenos resultados por tener un perfil más grave de efectos adversos y una administración parenteral, mientras que otros lo clasifican en el mismo nivel (Weidinger and Novak, 2016). Igualmente, se precisa de monitorización para vigilar la toxicidad a nivel hepática y de la médula ósea antes de comenzar y durante el tratamiento, que se recomienda que no dure un período mayor a 6 meses por la alta probabilidad de aparición de efectos adversos severos, especialmente hepatotoxicidad y molestias gastrointestinales (Gooderham et al., 2016, Megna et al., 2016).

Mofetil micofenolato. El mofetil micofenolato (MMF) es un profármaco que se metaboliza en ácido micofenólico (AM), la verdadera molécula activa. Es un fármaco inmunosupresor que participa en la inhibición de la síntesis de purinas produciendo como resultado una disminución de linfocitos B y T y es utilizado comúnmente en pacientes que han requerido trasplante de órganos.

Aunque son muy pocos y recientes los ensayos clínicos que se han realizado con el MMF, se han obtenido datos de muy alta eficacia en el tratamiento de la DA que incluso pueden resultar una mejor opción a largo plazo que el uso de ciclosporina por su menor perfil de efectos adversos. Existen varias posturas y, a día de hoy, es recomendable acudir a otro tipo de inmunosupresores a la espera de que se sigan obteniendo resultados esperanzadores que avalen la eficacia y seguridad de esta molécula para la DA (Ballester et al., 2009, Megna et al., 2016, Wollenberg et al., 2016).

Debido a la gran problemática que este fármaco producía a nivel gastrointestinal, se estudió una nueva formulación que da lugar a una sal denominada micofenolato de sodio (MS) que, con el mismo perfil de eficacia, es capaz de suprimir en su totalidad la aparición de molestias gastrointestinales (Megna et al., 2016).

4.3.3. ALITRETINOÍNA

La alitretinoína es un retinoide que se une a un tipo de receptores nucleares (receptores retinoides) dando como resultado efectos antiinflamatorios y antiproliferativos.

En algunos países europeos (entre ellos España, Toctino®) se encuentra indicado para el eczema crónico grave en las manos de adultos que no han respondido al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes. Cabe mencionar que este medicamento es teratogénico,

por lo que todas las mujeres en edad fértil deben adherirse a un estricto programa de control de la natalidad (tabla 5).

4.3.4. NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

El desarrollo de las terapias biológicas ha progresado rápidamente durante los últimos años suponiendo un verdadero avance para el tratamiento de muchas enfermedades que no respondían a la farmacoterapia convencional. Ha sido muy notable la cantidad de información que se ha encontrado desde hace cuatro años (cuando la información era casi inexistente en las revisiones que se han estado analizando y muy poco esperanzadora) en cuanto al uso de medicamentos biológicos para el tratamiento de la DA, cuyo uso se establece para un grado moderado-severo en pacientes adultos. Aunque ningún fármaco biológico ha sido aprobado todavía para el tratamiento de la DA en Europa, se esperan resultados muy positivos que probablemente cambiarán el escenario actual de la DA, tanto en la farmacoterapia como en el transcurso de la enfermedad y control de su sintomatología.

Entre ellos, el dupilumab es el medicamento que mejores resultados ha obtenido entre todos los demás (Tabla 5). El dupilumab es un anticuerpo monoclonal cuya diana es la subunidad alfa del receptor de la IL-4 (EMA, 2017); esta unión provoca una modulación de la IL-4 y la IL-13 reduciendo la cantidad de linfocitos colaboradores vírgenes (Th_0) que llegan a diferenciarse en linfocitos colaboradores del tipo Th2 y, por consiguiente, se consigue una disminución del proceso inflamatorio. Dado los buenos resultados que se estuvieron obteniendo desde hace menos de un año, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, (FDA)) designó el dupilumab como una terapia innovadora y lo aceptó para que se realizase una revisión prioritaria en octubre de 2016 para determinar la eficacia, la dosificación y la seguridad a largo plazo (Megna et al., 2016, Sanofi, 2017). En el mes de abril de 2017 la FDA aprobó el medicamento para el tratamiento de la DA tanto moderada como severa en pacientes adultos bajo el nombre comercial Dupixent®, el primer y único medicamento biológico indicado para dermatitis atópica en EEUU y en el mundo, con un coste de 37.000\$ al año (STAT, 2017). En Europa, el dupilumab no se encuentra autorizado todavía, pero se están llevando a cabo estudios en adultos y niños (mayores de 2 años) desde septiembre del 2015 (EMA, 2017). El pasado 29 de mayo de 2017 la EMA aceptó un plan de investigación del dupilumab en pacientes pediátricos mayores de 6 meses de edad que se pretende finalizar en diciembre de 2020 (EMA, 2017).

A pesar de que se han estado realizando ensayos clínicos con otros medicamentos biológicos, que a continuación detallamos, ninguno de ellos ha conseguido resultados tan eficaces como

el anterior nombrado a excepción del nemolizumab, que se encuentra aún en fase de experimentación.

Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al antígeno de membrana CD20 bloqueando a los linfocitos B. Fue bien tolerado durante su administración. Aunque se notaron mejoras en algunos pacientes con DA severa, los resultados no fueron lo suficientemente concluyentes (Simon et al., 2008).

Infliximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico que inhibe específicamente la actividad del TNF- α . Los síntomas clínicos mejoraron durante la primera respuesta del fármaco, pero no se consiguieron mantener a largo plazo (Jacobi et al., 2005).

Mepolizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre la IL-5 bloqueando su unión al receptor IL-5, presente en los eosinófilos, reduciendo su producción y supervivencia. A pesar de reducir la cantidad de eosinófilos en sangre, no se detectaron mejoras clínicas en los pacientes (Oldhoff et al., 2005).

Omalizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une a la IgE y reduce la cantidad libre de IgE disponible para desencadenar la cascada alérgica. Algunos pacientes mostraron una mejora clínica mientras que otros no experimentaron ningún beneficio o incluso empeoraron (Belloni et al., 2007, Krathen and Hsu, 2005, Lane et al., 2006). Su coste se determina muy elevado para el beneficio terapéutico que se obtiene, por lo que a pesar de la eficacia que se ha experimentado en el uso de este fármaco, no se tienen muchas esperanzas puestas en él.

Tocilizumab. Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une específicamente a los receptores de IL-6 inhibiendo la señalización de la IL-6 mediada a través de estos receptores. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide con buenos resultados. Sin embargo, se requieren más estudios para comprobar la eficacia y seguridad en la DA. Es común la aparición de infecciones bacterianas durante la terapia, por lo que se requiere especial vigilancia (Navarini et al., 2011).

Nemolizumab. Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de la IL-31 con el receptor IL-31. Es un fármaco que se encuentra actualmente en fase de experimentación específicamente diseñado para el tratamiento del prurito y la DA. Se están obteniendo resultados de eficacia muy buenos, especialmente en el control del prurito; los resultados de la fase II de los ensayos clínicos fueron publicados en Marzo del 2017 en 'The New England Journal of Medicine' (Ruzicka et al., 2017).

Inmunoglobulinas intravenosas. Dosis altas de inmunoglobulinas intravenosas han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada y severa (Jolles et al., 2003). El problema que surge con estos medicamentos es su elevado coste, que se estima en 45.000€ al año para un adulto de 70kg con pauta de 2 g/kg/mes (Garnacho-Saucedo et al., 2013). Prácticamente se trata de un tratamiento más enfocado a niños debido a su menor peso y, por tanto, una menor cantidad de dosis puede ser administrada reduciendo considerablemente el coste del tratamiento (que se estima en 16.000€ para un niño de 25kg con pauta 2 g/kg/mes). Además, el perfil de eficacia en estos sujetos es más favorable que en los adultos (Garnacho-Saucedo et al., 2013). En varios estudios se reconoce una mejora clínica de la enfermedad a partir del tercer mes de tratamiento (Garnacho-Saucedo et al., 2013, Turner et al., 2012), aunque se advierte que después del sexto mes del cese del tratamiento la mejoría va disminuyendo.

Interferón gamma. Se ha empleado con éxito en una minoría de pacientes, adultos y niños con DA grave (Chang and Stevens, 2002, Gelbard and Hebert, 2008, Meagher et al., 2002) con buenos resultados a largo plazo. Es un fármaco poco atractivo para el tratamiento de la DA porque es extremadamente caro y a día de hoy existen mejores alternativas en relación eficacia-coste.

4.4. TRATAMIENTO ESPECÍFICO DEL PRURITO

El prurito es sin duda el síntoma que más relevancia tiene en cuanto al impacto sobre la calidad de vida del paciente. El prurito nocturno puede impedir por completo que se descance durante la noche, elevando los niveles de estrés, ansiedad, irritabilidad y agresividad, provocando la aparición de un mayor número de brotes e incluso un aumento de la severidad, además de producirse dolorosas lesiones cutáneas por el rascado. Se han estado utilizando gran cantidad de fármacos con el objetivo de ser capaz de controlar y disminuir la sensación de picor, pero en muchos casos aún sigue resultando difícil hacerlo con los fármacos disponibles pues se desconoce el mecanismo y cuáles son los mediadores específicos responsables de producir este síntoma tan molesto de la DA.

Los antihistamínicos alivian la sensación de picor inducida por la histamina al bloquear los receptores H1. A pesar de que son medicamentos que se indican con mucha frecuencia para calmar el picor, los resultados en pacientes con DA no suelen resultar muy efectivos (Weidinger and Novak, 2016). Esto se debe a que el prurito puede ser ocasionado por otros mediadores aparte de la histamina (Kido-Nakahara et al., 2017). En algunos casos se relata que puede ser beneficioso acudir al uso de antihistamínicos sedantes de primera generación, tales

como la clorfenamina o la hidroxicina con el fin de que el paciente descanse mejor durante la noche (Garnacho-Saucedo et al., 2013).

En una sola revisión del año 2013 se menciona el posible beneficio del uso de inhibidores de leucotrienos como el montelukast para el control del prurito, aunque, es en la misma revisión, donde se advierte que existen estudios contradictorios en cuanto al uso de estos medicamentos (Garnacho-Saucedo et al., 2013). En ningún otro artículo incluyendo los de mayor impacto se mencionan.

Recientemente se están investigando varios fármacos psicotrónicos que han mostrado efectos antipruriginosos, específicamente la naltrexona, la doxepina, la trimipramina, el bupropión, la tandospirona, la paroxetina y la fluvoxamina (Kim, 2012) han sido capaces de modular la sensación de prurito. Los mecanismos de acción de éstos fármacos no están claros, pero se están obteniendo resultados positivos.

4.5. CONTROL DE INFECCIONES

Es muy frecuente la aparición de infecciones bacterianas y víricas en heridas producidas por un intenso rascado debido al picor que sufren los pacientes. Estas infecciones pueden agravar los síntomas de la enfermedad y requieren ser controladas cuanto antes posible.

Ya se conoce la importancia que tiene la bacteria *Staphylococcus aureus* en la aparición de éstas infecciones. Es primordial un buen diagnóstico en el que se indique la existencia de infección para evitar que las bacterias adquieran resistencia y se complique la antibioterapia, por lo cual ningún antibiótico va a estar indicado en pacientes sin signos de infección como profilaxis. En casos de producirse una infección local, generalmente se acude a la aplicación tópica de medicamentos con mupirocina o ácido fusídico; en pacientes pediátricos los baños con hipoclorito de sodio también pueden resultar eficaces (Grey and Maguiness 2016) . En pacientes con una infección extensa por cepas de *S.aureus* no resistentes, las cefalosporinas o las penicilinas resistentes a las penicilinasas (dicloxacilina, oxacilina o cloxacilina) (Lee et al., 2016) son los antibióticos indicados. Los médicos deben prestar especial cuidado en el uso de antibióticos que pueden conducir el crecimiento de organismos resistentes, sobre todo con el uso de antibióticos tópicos y macrólidos por vía sistémica (Lee et al., 2016). La elección de los antibióticos en casos de aparición de resistencias debe basarse en la sensibilidad de las bacterias a éstos mediante una determinación por cultivo bacteriano.

Tabla 5. Visión conjunta de fármacos sistémicos utilizados en el tratamiento de la DA

Fármaco	Indicación	Dosis	Ef. adversos más graves y comunes	Datos interés
Corticosteroide oral	DA moderada-severa a muy corto plazo	Depende del corticosteroide Ej. Prednisona 0.5 – 1 mg/Kg/día Admon. Oral	Diabetes, hipertensión arterial, aparición de úlcera gástrica, osteoporosis, glaucoma, síndrome de Cushing	El perfil beneficio-riesgo es bastante desfavorable y no existen datos de ensayos clínicos suficientes para DA Reducir la dosis de forma lenta y progresiva para evitar efecto rebote
Ciclosporina	Inmunosupresor de primera línea vía sistémica para DA moderada-severa	2.5-5 mg/Kg/día Admon. Oral	Nefrotoxicidad, disfunción hepática, hipertensión arterial, parestesias, cefalea, alteraciones electrolíticas	Se requiere monitorización de la función renal y presión arterial además de realizar análisis de sangre antes de comenzar con el tratamiento y cada 3 meses posteriores si se continúa Vigilar efecto rebote al retirar el fármaco
Azatioprina	Segunda línea vía sistémica para DA moderada-severa	A medida que se van obteniendo datos de ensayos clínicos se procede a incrementar la dosis; actualmente la que se utiliza es desde 2-3 mg/Kg/día repartidas en dos tomas por día Admon. Oral	Molestias gastrointestinales, cefaleas, leucopenia, infecciones víricas Otras más graves pero anecdóticas como aplasia medular o linfoma	Puede utilizarse en niños Se recomienda realizar la medida de la TM para ajustar la dosis y reducir la aparición de efectos adversos ↓ actividad TM, reducir dosis
Metotrexato	Tercera línea para DA moderada-severa	5-25 mg/Kg/día Admon. Intramuscular	Hepatotoxicidad, molestias gastrointestinales, toxicidad pulmonar, alteraciones hematológicas	Puede utilizarse en niños Es muy común la aparición de efectos adversos al discontinuar el tratamiento

Tabla 5. Visión conjunta de fármacos sistémicos utilizados en el tratamiento de la DA

Fármaco	Indicación	Dosis	Ef. adversos más graves y comunes	Datos interés
Mofetil Micofenolato (MMF)	Cuarta línea para DA moderada-severa	MMF: 1-2g día MS: 1440mg día Admon. Oral	Fuertes molestias gastrointestinales, hepatotoxicidad El micofenolato de sodio (MS) es una nueva formulación con recubrimiento entérico que suprime por completo Todas las molestias gastrointestinales ocasionadas por el tratamiento	Se están obteniendo datos de ensayos clínicos sobre la eficacia clínica muy esperanzadores que incluso podrían situar al MMF como fármaco de primera línea para el tratamiento de la DA, aunque aún no suficientes
Alitretinoína	Eczema crónico grave en manos de adultos que no han respondido a corticosteroides tópicos potentes	10-30mg/día Admon. Oral	Cefalea, mareos, náuseas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución de la hormona estimulante del tiroides	Este medicamento pertenece a los fármacos derivados de la vitamina A o retinoides; son medicamentos teratogénicos por lo que se recomienda precaución durante su uso
Dupilumab	DA moderada-severa en adultos que no ha respondido de forma adecuada al tratamiento tópico	Primera dosis inicial de 600mg repartidas en dos de 300mg Continuar con 300mg/semana Admon. Subcutánea	Problemas oculares, reacciones alérgicas e infecciones víricas	Solo comercializado en EEUU Bajo farmacovigilancia y seguimiento para obtener resultados sobre su eficacia Podría pasar a primera línea en el tratamiento de la DA

El virus del herpes simple también puede causar la aparición de eczema (denominado eczema herpético). El eczema herpético es difícil de diagnosticar clínicamente ya que las lesiones son fácilmente confundibles con una infección por *S.aureus* u otras características propias del eczema atópico que no cursan con infección. Existen pruebas que sirven para determinar que existe infección por herpes simple: test o tinción de Tzanck, ensayo de inmunofluorescencia directa o la reacción en cadena de la polimerasa (Dobao et al., 2009). Cuando el virus se extiende a otras localizaciones es necesario administrar una terapia antiviral sistémica en la que el tratamiento de elección es el Aciclovir vía oral o intravenosa en función de la gravedad de la infección (Dobao et al., 2009).

4.6. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

4.6.1. FOTOTERAPIA

La fototerapia supone un tratamiento de segunda línea, reservado para aquellos casos en los que las terapias de primera línea han fracasado o no han llegado a ser suficientemente efectivas en formas moderadas-severas de DA. Concretamente se utiliza radiación ultravioleta (UV) tipo A-I y B (Perez-Ferriols et al., 2015).

Anteriormente, no se usaba la terapia UV tipo A (315-400nm) para el tratamiento de la DA porque se requerían largos períodos de tiempo para que fuera efectivo, ya que no se podía aumentar la dosis por la peligrosidad de sus efectos adversos. A día de hoy, con la introducción de lámparas UVA-I (340-400nm) es posible aumentar la dosis reduciendo todos los efectos adversos graves que se producían y, por lo tanto, obtener una respuesta terapéutica mucho más rápida. La aplicación de UVA-I está indicada para brotes agudos de eczema en sesiones que duran desde 10 hasta 60 minutos (Patrizi et al., 2015).

En cambio, para lesiones causadas por DA crónica se prefiere el uso de luz UVB de banda estrecha (311-313nm) por su efecto inmunomodulador, capaz de producir la inhibición de citoquinas y linfocitos Th1. Aunque se dejó de utilizar la radiación del espectro completo UVB (280-315nm) y se sustituyó por la UV de banda estrecha, éste tipo de radiación sigue siendo menos segura que la UVA-I y puede producir quemaduras, eritema, xerosis y carcinogénesis (Patrizi et al., 2015).

4.6.2. TERAPIA PSICOLÓGICA

Es bastante común que el paciente con DA padezca episodios de ansiedad, depresión, déficit de atención o hiperactividad. Las situaciones de estrés pueden exacerbar el prurito y,

por consiguiente, aumentar la frecuencia y la intensidad del rascado con la consecuente aparición de lesiones.

La terapia psicológica puede ser de ayuda para disminuir los niveles de estrés como, por ejemplo, aprendiendo a realizar ejercicios de relajación o mediante la implementación de hábitos que ayuden a evitar el rascado.

4.6.3. MEDIDAS HIGIENICO-DIETÉTICAS

Se recomiendan tomar ciertas medidas rutinarias que pueden causar una mejora en el impacto de la enfermedad y calidad de vida del paciente (Fisterra, 2011).

Temperatura ambiental. Debe evitarse la temperatura ambiental elevada y el uso de ropa de abrigo excesiva.

Humedad ambiental. La sequedad del ambiente incrementa la xerosis y el prurito en la DA, por lo que las calefacciones por aire caliente pueden ser un factor agravante importante. La humidificación ambiental con instalaciones adecuadas es beneficiosa; en cambio, las medidas caseras con pequeños humidificadores o recipientes de agua resultan poco eficaces.

Higiene. Es preferible la ducha al baño, con agua templada y geles sin jabón o “syndets” sin aromas ni perfumes. El secado debe realizarse de forma suave sin producir un fuerte rozamiento con la piel del enfermo.

Exposición solar. Suele resultar beneficiosa en la DA, aunque algunos pacientes pueden tener una mala tolerancia al sol e incluso pueden sufrir un agravamiento en sus lesiones. Evitar en todo caso las quemaduras solares.

Ropa. Evitar el contacto directo de la piel con lana, plásticos y gomas. La tolerancia de las fibras sintéticas es muy variable y deberá evaluarse en cada caso.

Vacunas. Los niños con DA deben recibir el calendario vacunal completo y a su debido tiempo, siempre que no existan otras contraindicaciones. Durante los tratamientos con corticoides sistémicos no deben realizarse vacunas con virus vivos (poliomielitis, sarampión- parotiditis-rubéola, varicela).

Ejercicio. Realizar ejercicio puede ser beneficioso para calmar situaciones de estrés y mejorar el estado de ánimo, pudiendo calmar la sensación de prurito. No obstante, se recomienda realizar ejercicio en zonas abiertas y secas donde la humedad no sea elevada (como un gimnasio). El sudor puede provocar molestias al paciente, por lo que algunos ejercicios donde

la sudoración sea excesiva podrían estar contraindicados; el sudor debe secarse con cuidado con una toalla húmeda.

Alimentos. Algunos alimentos ácidos (como los cítricos o el tomate) pueden irritar la piel del atópico al ingerirlos o ser manipulados. Los excitantes como el café, el cacao y el alcohol incrementan el prurito y son contraproducentes. Otros alimentos, por su contenido en histamina o por liberar esta sustancia (como las fresas o el marisco), pueden desencadenar también prurito. Exceptuando estas circunstancias, no es necesario efectuar restricciones dietéticas en la DA.

Existen ciertos suplementos alimenticios que se pueden encontrar en el mercado y que se han utilizado con el propósito de mejorar la sintomatología y el transcurso de la DA. Se revisaron estudios para corroborar la eficacia de los suplementos más utilizados:

- **Aceite Omega 3.** Según un estudio piloto (Koch et al., 2008), parece que la ingesta de aceite omega-3 podría tener un impacto positivo en la mejora de la sintomatología de la DA, pero falta mayor evidencia científica para corroborarlo.
- **Vitamina D.** Igualmente existe controversia en cuanto a la ingesta de vitamina D oral, incluso se obtuvieron datos de un estudio que negaba la relación entre los niveles de vitamina D en sangre y la severidad de la DA (Chiu et al., 2013). Aun así, otros estudios indican que para los pacientes que empeoran los meses más fríos podría ser de ayuda tomar suplementos con vitamina D (Lee et al., 2016).
- **Prebióticos y probióticos.** Se realizó un estudio (Baquerizo Nole et al., 2014) donde el uso de probióticos y prebióticos redujo la incidencia de DA en niños. Se conoce que ambos productos son capaces de modular la activación de linfocitos Th (Lee et al., 2016); sin embargo, existe controversia sobre si el uso de probióticos y prebióticos realmente puede tener eficacia para la mejora de síntomas de la DA.

4.6. PROPUESTA DE ALGORITMO DE ACTUACIÓN

1. Se presenta un paciente con manifestaciones típicas de DA (p.e. picor)



2. Evaluación basada en la historia clínica y diagnóstico clínico
¿Es DA?

No
Considerar otras patologías



3. Valorar severidad a través del SCORAD

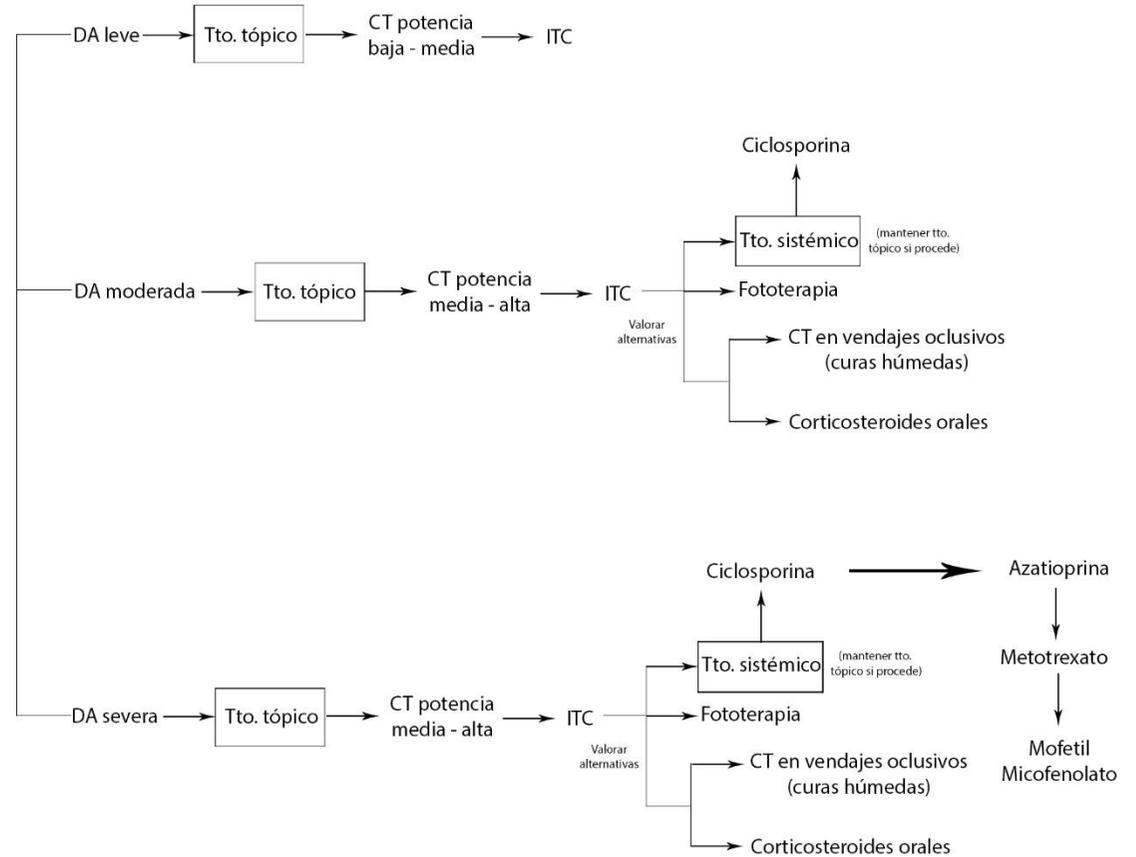
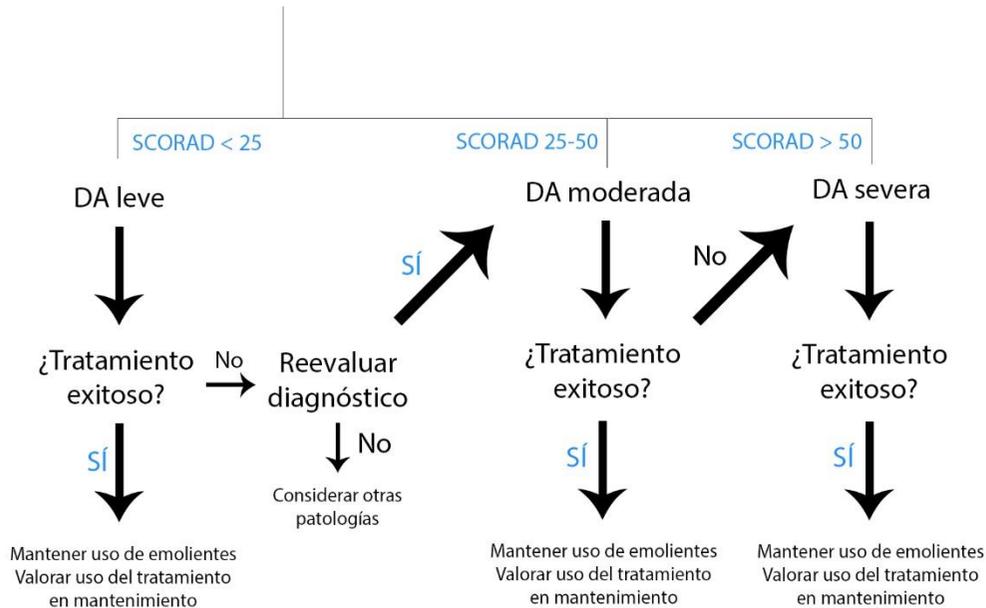


Figura 4. Propuesta de algoritmo de actuación

Control del prurito

Antihistamínicos sedantes
Antileucotrienos
Naltrexona
Doxepina

Control de infecciones

Antibióticos tópicos/sistémicos
Baños con hipoclorito de sodio
Antivirales tópicos/sistémicos

Medidas higiénico-dietéticas

Temperatura ambiental
Humedad ambiental
Exposición solar
Alimentación
Higiene
Ropa

5. CONCLUSIONES

A partir de la información que se ha recopilado en esta revisión, se puede concluir que:

1. La DA es una enfermedad con una alta prevalencia, de etiología desconocida, cuyo tratamiento se establece atendiendo a la severidad de la enfermedad diferenciando entre formas leves, moderadas o severas, determinándose según los signos que presente el paciente y el grado de la sintomatología que manifieste.
2. Las formas leves de DA son tratadas con corticosteroides e inmunomoduladores tópicos, los cuales presentan excelentes resultados de eficacia y un perfil de seguridad muy aceptable. Por el contrario, el tratamiento sistémico se encuentra reservado para formas moderadas y severas de DA a base de corticoides, inmunosupresores y retinoides. El número de fármacos indicados para este grado de DA es reducido, por lo que en muchas ocasiones es necesario recurrir al uso de fármacos *off-label* que responden con una gran variabilidad individual y de los que se necesitan llevar a cabo más estudios para determinar su grado de eficacia y seguridad.
3. Es común que los pacientes que no respondan bien al tratamiento sistémico requieran de la administración de varios medicamentos y en algunos casos lo hagan de forma prolongada en el tiempo, por lo que es importante llevar a cabo tareas de monitorización en este tipo de pacientes por el presente riesgo de toxicidad acumulada a diferentes niveles según los fármacos que se empleen.
4. Los datos de eficacia disponibles de ensayos clínicos empleando nuevas moléculas en formas severas de la enfermedad, resultan ser prometedores, llegando incluso a superar a la de los tratamientos convencionales. Cabe destacar los resultados obtenidos con el fármaco biológico dupilumab en formas severas de DA, del que se espera que sea capaz de cambiar radicalmente el panorama actual de la enfermedad.
5. La educación para la salud, el cumplimiento terapéutico, así como la introducción de medidas higiénico-dietéticas saludables y la psicoterapia, son factores clave para garantizar el éxito de la terapia y en consecuencia una mejora de la calidad de vida del paciente, incluso en las formas más leves de la enfermedad, por lo que resulta fundamental mantener una estrecha relación entre el profesional sanitario y el paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>

Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in

childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* [Internet]. 2006 Aug 26 [cited 2017 Jun 13];368(9537):733–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935684>

Ballester I, Silvestre JF, Pérez-Crespo M, Lucas A. Tratamiento de la dermatitis atópica grave del adulto con mofetil micofenolato en 8 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* [Internet]. Elsevier; 2009 Dec [cited 2017 Apr 25];100(10):883–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731009729175>

Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.* [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 May 28];71(4):814–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214014078>

Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2007 Nov [cited 2017 Jun 8];120(5):1223–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936892>

Bieber T. Atopic Dermatitis. 2010 [cited 2017 Jun 13];22(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883413/pdf/ad-22-125.pdf>

Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Jun 13];75(2):410–419.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177441>

Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr. Opin. Immunol.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;42(Figure 1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.002>

Chang TT, Stevens SR. Atopic dermatitis: the role of recombinant interferon-gamma therapy. *Am. J. Clin. Dermatol.* [Internet]. 2002 [cited 2017 Jun 14];3(3):175–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978138>

Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J. Am. Acad. Dermatol.* [Internet]. NIH Public Access; 2013 Jul [cited 2017 May 28];69(1):40–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415685>

Conejo-Mir Sánchez J, Moreno Giménez JC, Camacho Martínez FM. Manual de dermatología

[Internet]. Madrid: Aula Médica; 2010 [cited 2016 Nov 27]. Available from: http://fama.us.es/record=b2119602~S5*spl

Dobao DC, Ramos MV, Hermosa JMH. Eccema herpético en un paciente atópico. 2009;67(10):491–2.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol. [Internet]. 2014;70(2):338–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213010955>

Escribano E, Fernández Vozmediano J, María Aliaga M, Corpas C, Diniz Almeida J. La asociación - Día de la DA [Internet]. 2017 [cited 2017 May 13]. Available from: <http://www.adeaweb.org/01laasociacion/diada/diaDA2009.htm>

Fisterra. Dermatitis atópica [en línea]. [Consultado en Junio 2017]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/dermatitis-atopica/>

Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. Actas Dermosifiliogr. [Internet]. Elsevier; 2013 Jan [cited 2016 Dec 4];104(1):4–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731012001093>

Gelbard CM, Hebert AA. New and emerging trends in the treatment of atopic dermatitis. Patient Prefer. Adherence [Internet]. Dove Press; 2008 Feb 2 [cited 2017 Jun 14];2:387–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19920986>

Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - All you can do from the outside. Br. J. Dermatol. 2014;170(SUPPL. 1):19–24.

Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, Van Bever H, Tiongco-Recto M, Kim K-H, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. Asia Pac. Allergy [Internet]. Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology; 2016 Apr [cited 2017 Apr 18];6(2):120–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141486>

Gooderham M, Lynde CW, Papp K, Bourcier M, Guenther L, Gulliver W, et al. Review of Systemic Treatment Options for Adult Atopic Dermatitis. J. Cutan. Med. Surg. [Internet]. 2016; Available from: <http://cms.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1203475416670364>

Grau PS. Corticoides tópicos. Actualización. Med Cutan Iber Lat Am. 2006;34(1):33–8.

Grey K, Maguiness S. Atopic Dermatitis: Update for Pediatricians. *Pediatr. Ann.* [Internet]. 2016;45(8):e280-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27517355>

Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. *La Rev. Médecine Interne* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2016;37(2):91–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866315010383>

Holm EA, Esmann S, Jemec GBE. Does visible atopic dermatitis affect quality of life more in women than in men? *Gend. Med.* [Internet]. 2004 Dec [cited 2017 Jun 13];1(2):125–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550857904800172>

Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* [Internet]. 2005 Mar [cited 2017 Jun 8];52(3):522–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761436>

Jolles S, Sewell C, Webster D, Ryan A, Heelan B, Waite A, et al. Adjunctive High-dose Intravenous Immunoglobulin Treatment for Resistant Atopic Dermatitis: Efficacy and Effects on Intracellular Cytokine Levels and CD4 Counts. *Acta Derm. Venereol.* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2017 Jun 13];83(6):433–7. Available from: <https://medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.1080/00015550310020549>

Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 9];37(1):113–22. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889856116300704>

Kim K. Neuroimmunological Mechanism of Pruritus in Atopic Dermatitis Focused on the Role of Serotonin. *Biomol. Ther.* [Internet]. The Korean Society of Applied Pharmacology; 2012 Nov 30 [cited 2017 May 29];20(6):506–12. Available from: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=OOOMB4&py=2012&vnc=v20n6&sp=506>

Ko KC, Tominaga M, Kamata Y, Umehara Y, Matsuda H, Takahashi N, et al. Possible antipruritic mechanism of cyclosporine A in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2016;96(5):624–30.

Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br. J. Dermatol.* [Internet]. 2008 Apr [cited 2017 May 28];158(4):786–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241260>

Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* [Internet]. 2005 Aug [cited 2017 Jun 8];53(2):338–40. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16021135>

Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J. Am. Acad. Dermatol.* [Internet]. 2006 Jan [cited 2017 Jun 8];54(1):68–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16384758>

Lázaro A, De GM, Atención G De, Toledo P De. Corticosteroides tópicos. *istema Nac. Salud.* [Internet]. 2010;83–8. Available from: http://static.correofarmaceutico.com/docs/2010/11/info_terapeutica.pdf#page=14

Lee JH, Son SW, Cho SH. A Comprehensive Review of the Treatment of Atopic Eczema. *Allergy. Asthma Immunol. Res.* [Internet]. Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology and Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease; 2016 May [cited 2016 Dec 11];8(3):181–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922927>

Lee JS, Kim JM, Seok J, Kim BJ. Correlation Between Socioeconomic Status and Atopic Dermatitis in Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2014). *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* [Internet]. 2017 May 18 [cited 2017 Jun 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516452>

Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;73(2):311–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.11.023>

Martins CJ, Aft G, Silva EMK Cury Martins da J, Silva EMK da. Cochrane Database of Systematic Reviews Topical tacrolimus for atopic dermatitis (Review) Topical tacrolimus for atopic dermatitis (Review). [cited 2017 Jun 15]; Available from: www.cochranelibrary.com

Meagher LJ, Wines NY, Cooper AJ. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *Australas. J. Dermatol.* [Internet]. 2002 Nov [cited 2017 Jun 14];43(4):247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423430>

Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* [Internet]. Springer Healthcare; 2016;7(1):1–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13555-016-0170-1>

Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2014;47(2):193–218.

Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Rogers NK, Williams HC. PROGRAMME

GRANTS FOR APPLIED RESEARCH Scoping systematic review of treatments for eczema. 2016;4(7):2050–4322. Available from: <http://dx.doi.org/10.3310/pgfar04070>

Navarrete-Dechent C, Pérez-Mateluna G, Silva-Valenzuela S, Vera-Kellet C, Borzutzky A. Humoral and Cellular Autoreactivity to Epidermal Proteins in Atopic Dermatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. [Internet]. 2016;64(6):435–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00005-016-0400-3>

Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (Mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* [Internet]. 2005 May [cited 2017 Jun 8];60(5):693–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15813818>

P. Gisbert J, González-Lama Y, Maté J. Monitorización de la tiopurina metiltransferasa y de los metabolitos tiopurínicos para optimizar el tratamiento con azatioprina en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol. Hepatol*. [Internet]. 2006;29(9):568–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570506716910>

Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. [Internet]. Dove Press; 2015 [cited 2016 Dec 11];8:511–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491366>

Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Nov 27];45(3):566–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cea.12495>

Perez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusi JA, Martin-Gorgojo A, Campos-Dominguez M, Feltes RA, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(5):387–401.

Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N. Engl. J. Med*. [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2017 Mar 2 [cited 2017 Jun 8];376(9):826–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606490>

Sánchez Santos L, Blanco-Ons Fernández P. *Dermatitis atópica*. SEPEAP; 2016.

Sathishkumar D, Moss C. Topical Therapy in Atopic Dermatitis in Children. *Indian J. Dermatol*. [Internet]. Medknow Publications; 2016 [cited 2016 Dec 11];61(6):656–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904185>

Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema ?

a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Feb 6 [cited 2017 May 24];0(0):070206173308005-??? Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x>

Sgo J, Bieber T, Dahl R, Ps F, Bq L, De Eaaci E, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature. Rev. Comm. World Allergy Organ. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2003 [cited 2017 Jun 13];113:832–6. Available from: http://www.eaaci.org/attachments/304_Spanish.pdf

Silverman E. How a \$37,000-a-year medicine sets a good model for drug pricing [Internet]. April 3. 2017 [cited 2017 Jun 14]. Available from: <https://www.statnews.com/2017/04/03/regeneron-drug-price-model/>

Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon H-U. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2008 Jan [cited 2017 Jun 8];121(1):122–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206507>

Tsianakas A, Ständer S. Dupilumab: A milestone in the treatment of atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10013):4–5.

Turner PJ, Kakakios A, Wong LC, Wong M, Campbell DE. Intravenous immunoglobulin to treat severe atopic dermatitis in children: A case series. *Pediatr. Dermatol.* 2012;29(2):177–81.

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2016a;387(10023):1109–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377142>

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016b;387(10023):1109–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)

Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Apr 25];30(5):729–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13599>