

# Dermatitis atópica: estrategia de manejo

*Atopic dermatitis: management strategy*

**Leonardo A. Sánchez-Saldaña\***

La *dermatitis atópica* (DA), es una dermatosis inflamatoria crónica, recidivante y muy pruriginosa, se desarrolla con mayor frecuencia durante la primera infancia y la niñez y, en la mayoría de los casos, está asociada con antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis alérgica o eczema). Con frecuencia se asocia con anomalías en la función de barrera de la piel y desregulación inmune<sup>1,2</sup>; tiene una distribución topográfica específica según la edad del paciente y se caracteriza por placas eritematosas y escamosas; aparecen por brotes<sup>3</sup>. En más del 75% de los casos es autorresolutiva y mejora después de la pubertad. No obstante, hay casos que no consiguen esta mejoría o que en los primeros años de la vida alcanza niveles de severidad que afectan de forma importante la salud y el desarrollo social de los pacientes<sup>2</sup>. Afecta al 20% de los niños y entre el 1-3 % de los adultos, produciendo un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes y sus familiares<sup>2</sup>.

## ETIOPATOGENIA

La causa exacta de la enfermedad no está completamente clara, parece tener un carácter multifactorial y en su etiopatogenia se involucran íntimamente cuatro factores<sup>4,5</sup>:

### 1. Predisposición genética

- Patología poli genética<sup>4,6-10</sup>.
- Entre el 70-80% de los pacientes tienen una historia familiar positiva de atopia.
- Cuando ambos padres tienen signos de atopia, el riesgo del niño a desarrollar enfermedad atópica es del 70%; cuando solo un padre es atópico el riesgo es del 30%. La influencia genética es compleja, siendo el componente materno el más importante<sup>6</sup>.

- Mutaciones en diversos genes involucrados en la función barrera cutánea, la diferenciación de queratinocitos, las respuestas inmune innata y adaptativa y citoquinas y quimioquinas, aumentan el riesgo de padecer DA<sup>10</sup>.

### 2. Alteración de la inmunidad

- Inmunidad innata:
  - Disminución de los péptidos antimicrobianos (PAM: catelicidinas y beta defensinas humanas 2 y 3). Son producidas por los queratinocitos y tienen por función la eliminación de patógenos y el mantenimiento de la integridad de las uniones estrechas. Su disminución favorece el desarrollo de infecciones.
  - Disminución en la expresión de los TLR (toll-like receptors) en los queratinocitos y células presentadoras de antígeno. Normalmente contribuye a la integridad de las uniones estrechas y la defensa contra infecciones por *S. aureus* y virus del herpes simple<sup>10</sup>.
  - Diversas células de la inmunidad innata (células linfoides tipo 2 y basófilos) estimulan la producción de citoquinas Th2<sup>10</sup>.
  - Como un trastorno de la función inmune en las células de Langerhans; las células T y las células efectoras inmunes modulan una respuesta inflamatoria a los factores ambientales<sup>3</sup>.
- Inmunidad adaptativa
  - Desde el punto de vista inmunológico, la respuesta inmune adquirida se considera una enfermedad bifásica, con una fase aguda fundamentalmente tipo Th2 y una fase crónica fundamentalmente Th1<sup>6,8,10</sup>.
  - En la *fase aguda*, las principales citoquinas Th2 son IL-4 y la IL-13, pero también la IL-31 que median el prurito severo. Estas interleuquinas determinan<sup>10</sup>:

\* Profesor Invitado de Post Grado de Dermatología. UNMSM.

- Disminución de la diferenciación epidérmica a través de la expresión disminuida de la filagrina (FLG), loricrina e involucrina, con mayor deterioro de la barrera cutánea.
- Disminución de ceramidas
- Disminución de los péptidos antimicrobianos
- Producción de quimioquinas por parte de los queratinocitos que aceleran la inflamación cutánea por células inflamatorias
- Aumento de la diferenciación de Th2 alergenoespecífica.
- ▲ En la *fase crónica* aumenta la expresión de citoquinas Th1 como el interferón gamma (IFN $\gamma$ ), las IL-12 e IL-2 y el factor de crecimiento transformante beta (FCT $\beta$ )<sup>10</sup>.
- ▲ Los pacientes atópicos presentan una respuesta humoral y celular alterada que facilita la reacción con antígenos ambientales<sup>6</sup>. Se evidencia por el aumento de la IgE sérica, alteración de la subpoblación linfocitaria, alteración de las inmunoglobulinas y aumento de la expresión en la membrana de las células de Langerhans<sup>6</sup>.
- ▲ Microbioma cutáneo

La piel de los pacientes con DA presentan disminución total de la diversidad microbiana, situación conocida como *disbiosis*, lo que lleva a un dominio del *S. aureus* inmediatamente antes de los brotes<sup>10</sup>. La penetración epidérmica del *S. aureus* se correlaciona directamente con aumento de citoquinas Th2 y de pérdida transepidérmica de agua (PTEA) y disminución de péptidos antimicrobianos (PAM). A su vez, los superantígenos del *S. aureus* aumentan la inflamación mediada por citoquinas Th2<sup>10</sup>.

### 3. Disfunción de la barrera epidérmica

- a. La barrera cutánea en condiciones normales previene la penetración de alérgenos, reduce la pérdida transepidérmica de agua, tiene actividad antimicrobiana e interactúa con el sistema inmune adaptativo. Esta barrera cutánea está compuesta por una estructura de proteínas y lípidos unidos por desmosomas y uniones estrechas<sup>3,10</sup>.
- b. La envoltura cornificada de la barrera cutánea es esencial para su función barrera. Compuesta de queratinocitos terminales diferenciados, proteínas estructurales (filagrina, involucrina y loricrina) y lípidos. Las mutaciones en el gen de la filagrina son la principal causa de su disfunción. La *filagrina* es una proteína producida por la diferenciación de los queratinocitos que funciona al agregar filamentos de queratina en el citoesqueleto y en

combinación con otros componentes origina la dotación de células cornificadas de la barrera epidérmica. Se encuentra codificada por el gen FLG en el complejo de diferenciación epidérmica 1q21<sup>3</sup>.

- c. La permeabilidad de la epidermis está determinada por las interacciones complejas de queratinocitos diferenciados en la superficie, los corneocitos y grupos de proteínas estructurales, como la *filagrina*, enzima regulador en el manto lipídico de la piel, y los lípidos. Cualquier interrupción de estos componentes a través de defectos heredados, trauma, disminución de la humedad o la alteración del pH pueden interferir con la capacidad de la epidermis de funcionar como una barrera efectiva<sup>3</sup>.
- d. Los defectos que afectan a la filagrina, lípidos epidérmicos y otros componentes clave del estrato córneo resultan en la creación de una barrera epidérmica inadecuada, lo que lleva a la disminución del contenido de agua en la epidermis.

### 4. Factores ambientales

- a. Se han involucrado estrés (al inducir cambios inmunológicos), alérgenos (alimentos), como aeroalérgenos (acaros de polvo, epitelio de animales), irritantes tipo limpiadores cutáneos, clima y microorganismos.
- b. Los alérgenos ambientales interactúan con las células presentadoras de antígenos y la IgE, llevando a respuestas inflamatorias Th2 mediadas por anticuerpos locales que se detectan en la piel en pacientes con dermatitis atópica.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DA es una enfermedad muy pruriginosa y de curso crónico, en brotes de lesiones eccematosas, pápulo-vesiculosas, exudativo-costrosas y papulosas que se entremezclan signos de rascado y fenómenos de liquenificación<sup>7,8</sup>.

Existen tres variedades clínicas según la edad.

#### 1. DA del lactante

- ▲ Inicio: Entre los 2 y 6 meses de edad de vida, prolongándose hasta los 2 años<sup>7,8</sup>.
- ▲ Clínica:
  - Erupción tipo eczema pruriginoso: Vesículo-exudativo-costrosas
  - Lo más característico eczema en las mejillas.
  - Afectan: Mejillas, mentón, cuero cabelludo, otras áreas de la cara y pueden extenderse a tronco y caras extensoras de miembros<sup>8</sup>. Los pliegues retro

auriculares e infra auriculares frecuentemente están comprometidos<sup>7,8</sup>.

- Es clásico compromiso de áreas extensoras, dorso de manos, dorso de pies y el tronco, sin compromiso del área genital<sup>7</sup>.
- Respetar las zonas periorales, periorbitarias y el vértice nasal (triángulo nasolabial).

## 2. DA infantil (o del niño)

- ▲ Aparece entre los 2 y 12 años de edad<sup>7</sup>.
- ▲ Puede ser el progreso de la fase del lactante o comenzar de novo a ésta edad<sup>7,8</sup>.
- ▲ Clínica:
  - Las manifestaciones clínicas son diferentes, menos exudativas y se caracterizan por placas liquenificadas<sup>7</sup>.
  - Existe una sequedad cutánea marcada<sup>8</sup>.
  - Las lesiones se producen con más frecuencia en las flexuras; especialmente fosa antecubital y poplítea y el aspecto volar de muñecas, tobillos y cuello<sup>6-8</sup>.

## 3. DA del adolescente-adulto

- ▲ Aparece entre los 10 y 12 años de edad<sup>7,8</sup>. Son pacientes atópicos desde la niñez.
- ▲ Remite a los 20 años el 80%.
- ▲ Clínica:
  - Piel seca, casi siempre constante, engrosada y excoriada en las áreas afectadas.
  - La dermatitis es más localizada y liquenificada y tiene una distribución similar a la de la fase infantil.
  - Las localizaciones más frecuentes son: cara (frente, párpados, zonas periorales), la nuca, pecho, hombros, fosas antecubitales, hueco poplíteo y dorso de las manos<sup>6-8</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DA es eminentemente clínico, a través de los rasgos clínicos característicos de la enfermedad<sup>7</sup>. No existen biomarcadores aplicables al diagnóstico de la DA<sup>8</sup>. En 1980 *Hanifin* y *Rajka* propusieron unas guías diagnósticas más ampliamente aceptadas<sup>4,6-9</sup>.

- ▲ Criterios mayores: Tres de los siguientes
  - Prurito (condición básica)
  - Morfología y distribución típica
  - Dermatitis crónica y recurrente
  - Historia familiar o personal de atopia.

▲ Criterios menores: Tres o más de los siguientes

- Xerosis
- Ictiosis, queratosis pilar, hiperlinealidad palmar
- Aumento de la IgE
- Edad de inicio temprano (antes del primer año)
- Test cutáneos de reactividad inmediata (tipo I)
- Tendencia a infecciones cutáneas más frecuentes e intensas
- Dermatitis de manos y pies.
- Eczema del pezón
- Queilitis
- Conjuntivitis a repetición
- Pliegue de Dennie-Morgan
- Queratocono
- Cataratas subcapsulares anteriores
- Oscurecimiento orbital
- Eritema o palidez facial
- Pitiriasis alba
- Pliegue anterior del cuello
- Prurito en la sudoración
- Acentuación perifolicular
- Intolerancia a alimentos
- Intolerancia a la lana o disolventes de lípidos
- Dermografismo blanco
- Fisuración subauricular

## VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

Si sospechamos que un paciente presenta una DA ante una dermatosis pruriginosa persistente o recidivante que cumple los criterios diagnósticos de *Hanifin-Rajka*; valoraremos la severidad clínica aplicando el índice:

### 1. SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)

- ▲ Valora la extensión y gravedad de las lesiones
- ▲ Propuesta por el consensus Report of the European Task Force on atopic dermatitis.
- ▲ Se ha establecido tres grados:
  - Leve: Puntuación de 0 a 25
  - Moderado: Puntuación de 25 a 50
  - Grave: Puntuación mayor de 50.

### 2. EASI (Eczema Area and Severity Index)

### 3. SASSAD (Six Area Sig Atopic Dermatitis Severity Index).

4. Calidad de vida adaptadas según edad:

- ▲ IDLQI (para niños < de 4 años)
- ▲ CDLQI (para niños > de 4 años)
- ▲ DLQI (adultos).

## INVESTIGACIONES ESPECÍFICAS

Solo en casos seleccionados:

1. Cuantificación de los niveles de IgE, IgA, IgM e IgG
2. Biopsia de piel
  - ▲ No ha tenido mayor utilidad para el diagnóstico
  - ▲ No se recomienda su uso rutinario
  - ▲ Al inicio de la DA y cuando el linfoma cutáneo de células T se considera un diagnóstico alternativo.
  - ▲ Las características histológicas varía de acuerdo a la etapa de la enfermedad.
    - Lesiones agudas
      - Patrón de dermatitis perivascular superficial de linfocitos y eosinófilos.
      - Espongiosis (edema intercelular en la epidermis)
    - Lesiones subagudas y crónicas
      - Patrón de dermatitis psoriasiforme espongíotica.
      - Similar a la del liquen simple crónico.
      - Hiperqueratosis y acantosis
3. Pruebas de parche para la dermatitis alérgica de contacto.
  - ▲ Cuando la dermatitis alérgica de contacto es un diagnóstico alternativo y exacerbador de la DA.
4. Cultivo y sensibilidad bacteriana.
5. Ensayo por inmovinabsorción a enzimas del VIH (ELISA).

## ESTRATEGIAS DE MANEJO

El tratamiento de la DA es un desafío por tratarse de una enfermedad crónica, que cursa con periodos de brote y remisión, y que puede afectar seriamente la calidad de vida de los pacientes y su familia. Su objetivo es el control de los signos y síntomas de la enfermedad hasta la remisión, lo que ocurre en la mayoría de los pacientes antes o alrededor de la adolescencia<sup>10</sup>. Se debe personalizar el tratamiento para cada paciente.

El tratamiento se basa en mantener la función de la barrera, la inhibición de la reacción inflamatoria y el control de los síntomas, principalmente el prurito, así como evitar los factores desencadenantes e irritantes conocidos<sup>10</sup>.

El tratamiento de la DA debe considerar los siguientes factores<sup>1,2</sup>:

- ▲ Valorar la edad de cada paciente y las necesidades.
- ▲ Establecer la severidad y variedad de las lesiones (fase aguda, subaguda o crónica).
- ▲ Establecer la extensión y la localización de la dermatosis
- ▲ Valorar el curso general de la enfermedad
- ▲ Valorar la respuesta al tratamiento previo
- ▲ La persistencia y frecuencia de las erupciones
- ▲ Susceptibilidad e historial de infección (en especial *Estafilococo aureus* y virus del herpes simple).

Otro de los objetivos del tratamiento debe ser<sup>1,7</sup>

- ▲ Educar a los pacientes, a su familia y cuidadores de la enfermedad
- ▲ Promover un excelente cuidado de la piel
- ▲ Reducir el grado y frecuencia de los brotes
- ▲ Monitorear la calidad y cantidad de medicamento usado
- ▲ En lo posible modificar el curso general de la enfermedad
- ▲ Evitar el avance atópico.

## TRATAMIENTO BÁSICO

1. Medidas generales para que el mismo pueda prevenirse o sea menos grave.
2. Manejo del brote propiamente dicho.

## MEDIDAS GENERALES

Las medidas generales para el cuidado de la piel tienen como objetivo reparar y mantener la función de barrera cutánea, ayudando así a disminuir la frecuencia e intensidad de los brotes<sup>10</sup>.

Estas medidas consisten en:

### 1. Educación del paciente y su familia

- a. La educación sobre el manejo de enfermedades crónicas es parte central del tratamiento<sup>1</sup>. Incluye explicar a los padres si son menores de edad con detalle que el objetivo del tratamiento no es la curación, sino el control de los signos y síntomas hasta que la enfermedad remita, como ocurre en la mayoría de los pacientes<sup>1,11</sup>.
- b. Referirse a los periodos de reactivación y a los cuidados de la piel en periodos sin enfermedad.

## 2. Factores desencadenantes

a. Reducir y evitar en lo posible los factores desencadenantes: Dieta, contactantes y aeroalergenos.

b. Rol de los alimentos:

- Hay controversias con respecto a éste punto. En general, normal para su Edad. No existe ningún régimen particular indicado, salvo que se haya demostrado que el niño sea alérgico a algún alimento, mediante test de provocación; en este caso dieta de exclusión<sup>1,11</sup>.
- La alergia a los alimentos es más común en niños con DA que sin ella<sup>1</sup>. En general la prevalencia de alergia a alimentos varía con la edad del paciente y la severidad de la DA.
- Se recomienda la evaluación de alergias a la leche, huevos, maní, trigo, soya en niños menores de 5 años con DA de moderada a severa<sup>1</sup>. Algunos alimentos ácidos (cítricos, tomate) pueden irritar la piel de los pacientes atópicos al ingerirlos. Algunos alimentos, por su contenido en histamina o por liberar ésta sustancia desencadenan prurito<sup>1,11</sup>.
- Solo se debe eliminar de la dieta aquellos alimentos a los que el paciente está sensibilizado y con relevancia clínica demostrada en el estudio alergológico<sup>9</sup>.

c. Aeroalergenos ambientales:

- La evasión total de aeroalergenos ambientales es casi imposible y es factible que no influyen de forma significativa en la DA<sup>1,13</sup>.

d. Higiene

- La piel debe ser higienizada en forma eficiente, pero suave.
- El baño tiene como objetivo remover las costras y reducir la colonización bacteriana. Se recomienda productos de higiene no irritantes; jabones neutros o sustitutos de jabones, con pH similar a la piel y que no contengan moléculas que puedan actuar como alérgenos<sup>10,11</sup>.
- Los pacientes con DA tiene la piel seca; el baño seca la piel, la humedad seguida de la evaporación hace que el estrato córneo se contraiga y fissure; dañando la barrera epidérmica, pero también el baño hidrata la piel si los humectantes son aplicados dentro de los tres primeros minutos; retienen la hidratación manteniendo la piel suave y sensible. El uso de formulaciones con aceite en los últimos minutos del baño favorecen la hidratación epidérmica. Existen polvos de avena coloidal para agregar al baño, con propiedades suavizantes y antipruriginoso.

- Un baño de tina de 20 minutos es óptimo para la hidratación y relajación.

e. Vestimenta

- Es recomendable el uso de ropa suelta, blanca o de colores claros, suaves y de algodón. Evitar la lana, nylon y otros sintéticos en contacto con la piel<sup>10</sup>.
- Lavar la ropa antes de usarla por primera vez, preferentemente con jabón u otro detergente neutro y enjuagar bien, sin dejar rastros de jabón en las prendas. Evitar el uso de suavizantes y otros productos perfumados.
- Evitar el uso de ropa de abrigo excesiva, la sudoración suele aumentar el prurito.
- El calzado debe ser de cuero o tela y bien aireado. Evite usar calzado deportivo un tiempo prolongado.
- Los calcetines y las medias deben ser de algodón o hilo. Utilice sólo para hacer deporte. evitar las medias de nylon o lycra.

## MANEJO DEL BROTE PROPIAMENTE DICHO

### Protección de la piel

La *xerosis* y la *disfunción de la barrera epidérmica* debidas a anomalías estructurales y funcionales intrínsecas de la piel son características cardinales de la DA<sup>3</sup>, por lo que el cuidado de la piel es la piedra angular del tratamiento en los atópico<sup>1,3</sup>.

El tratamiento básico consiste, en mantener la piel hidratada a través de diferentes mecanismos y evitar los diversos factores irritantes y desencadenantes.

Los *emolientes* o *humectantes* (hidratantes) son la estrategia de primera línea en el manejo de la DA para mejorar la xerosis y la disfunción de la barrera cutánea, alivian el prurito y evitan el uso de medicamentos antiinflamatorios formulados.<sup>1,3,10,11</sup> Se debe utilizar emulsiones con elevado contenido lipídico, que permita la reconstrucción de la película hidrolipídica.

Los emolientes son extremadamente útiles para pacientes con eczema atópico y contienen usualmente humectantes (promueven la hidratación del estrato córneo, tales como la urea o el glicerol) y un ocluyente (reduce la evaporación, tales como el petrolato).

El uso precoz de emolientes en la época neonatal al menos una vez al día en recién nacidos con riesgo a desarrollar DA, comenzando dentro de las tres primeras semanas de vida, podría prevenir el desarrollo de la enfermedad y el bloqueo de la cascada inflamatoria. El restablecimiento de la barrera

cutánea, así como la disminución de la permeabilidad cutánea prevendría la sensibilización alérgica<sup>10</sup>.

## 1. Tratamiento tópico

### CONTROL DEL PRURITO

El prurito es el síntoma cardinal de la DA y el rascado promueve mayor inflamación a través de la liberación de mediadores como la LPTE (linfopoyetina tímica estromal), IL-13 e IL31, que estimulan las fibras nerviosas y aumentan las moléculas pruritogénicas a nivel intracelular<sup>10</sup>. Calmar el prurito es vital. Son útiles las lociones antipruriginosas que contengan isotopendilo 0,75 gel, mentol, fenol o alcanfor, o loción de calamina (calamina 8 gr, óxido de zinc 8 gr, glicerina 2 ml, magma de bentonita 25 ml)<sup>8,10</sup>. No se debe utilizar antihistamínicos tópicos<sup>12</sup>.

### ANTISÉPTICOS

Los *antisépticos* ayudan a prevenir la sobreinfección de las lesiones. Es clásico el uso del sulfato de cobre o de zinc al 1/1000, y el permanganato de potasio al 1/10,000 en lesiones exudativas. También se puede utilizar la clorhexidina.

### ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

Los *antibióticos tópicos* son útiles en casos de sobreinfección, como la eritromicina, mupirocina y el ácido fusídico<sup>8</sup>.

### CORTICOIDES TÓPICOS

Los *corticoides tópicos* son la base de primera línea del tratamiento antiinflamatorio de la DA especialmente aplicado en la fase aguda.<sup>1,7,10</sup> Actúan por medio de su acción antiinflamatoria, antiproliferativa, inmunosupresora y vasoconstrictora<sup>11</sup>. Se unen a receptores intracitoplasmáticos y forman un complejo que ingresa al núcleo donde inducen la activación de los genes sensibles a esteroides. Ejerce su acción farmacológica mediante diferentes mecanismos: 1) supresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL1 $\beta$ , IL2, FNT, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos – GM-CSF-); 2) inducción de proteínas antiinflamatorias (*vasocortina*, *vasoregulina*, *lipocortina*); 3) disminución del número y la actividad de las células inmunes (neutrófilos, linfocitos, monocitos y células de Langerhans); y 4) disminución de la producción de citoquinas estructurales<sup>10</sup>.

Los corticoides tópicos están disponibles en una variedad de formulaciones farmacéuticas (ungüento, crema,

loción, gel, espuma, shampoo, spray) que se adecuan a las diferentes áreas anatómicas a tratar. Los ungüentos, por su efecto oclusivo, tienen mayor potencia relativa y, además, menor capacidad de producir ardor e irritación cuando son aplicados sobre la piel inflamada.<sup>2,10</sup>

La elección del corticoide tópico está en función de su potencia y vehículo, y depende de varios factores como el estado de la barrera cutánea, el área anatómica y superficie a tratar, edad del paciente, tratamientos previos realizados, así como la severidad de las lesiones. Son eficaces tanto para el tratamiento de las lesiones de DA agudas y crónicas, así como para aliviar el prurito<sup>2,10,11</sup>. Se deberá utilizar de preferencia corticoides de baja potencia o de potencia moderada. Los corticoides tópicos de baja potencia deben ser aplicados en zonas delicadas de la piel, como cara, cuello y los pliegues; mientras que los corticoides de potencia moderada son útiles en tronco y extremidades<sup>10</sup>. En las lesiones de eczema crónicos, refractarias o liquenificadas pueden ser tratadas con corticoides potentes o superpotentes con cursos cortos. Se recomienda aplicar una capa de corticoide tópico por la noche, sobre las lesiones de eczema hasta que remitan<sup>2,10</sup>. Tener presente los efectos adversos locales o sistémicos y se relacionan con la potencia y el tiempo de uso de los mismo. En general la aplicación de corticoides más de una vez al día no suele ser necesaria<sup>2</sup>.

Se ha establecido recientemente que el *aceponato de metilprednisolona*<sup>2</sup> como el corticoide de elección en la DA por su mejor perfil de eficacia y seguridad. Se ha comprobado que la aplicación de corticoide potente en pauta intermitente (fin de semana) seguidos de emolientes e hidratantes es equivalente a la utilización diaria de un corticoide suave o de potencia media. La aplicación de corticoides tópicos en curas húmedas sería una opción terapéutica en casos recalcitrantes. La pauta más aceptable consiste en aplicar aceponato de metilprednisolona al 10% con emoliente (pomada, crema o vaselina) directamente sobre la piel y sin ocluir con dos capas de vendaje (la primera húmeda y segunda seca) una vez al día durante un promedio de 7 días. Periodos más largos de tratamiento no han demostrado mayor eficacia y si mayor probabilidad de desarrollar efectos secundarios<sup>2</sup>.

### INHIBIDORES TÓPICOS DE LA CALCINEURINA

Los *inhibidores tópicos de la calcineurina* (ITC) son drogas antiinflamatorias usados en la DA, especialmente en la fase aguda, como una alternativa de segunda línea

a los corticoides tópicos<sup>1</sup>. Existen en la actualidad dos formas de presentación: *tacrolimus* en ungüento al 0,03 para niños de 3 a 15 años y 0,1% se indica solo en adultos para la DA moderada a severa y *pimecrolimus* en crema al 1% para la DA leve a moderada<sup>10,12</sup>.

Los ITC inhiben la función catalítica de la calcineurina, la defosforilación del factor nuclear de células T activas (FNTA), bloqueando el transporte de FNTA al núcleo celular y como evento final inhibiendo la transcripción de los genes de citoquinas proinflamatorias como IL-2, IL-3, IL-4, IL-12, TNF, INF $\gamma$  y GM-CSF. Además de inactivar a los linfocitos T, los ITC inhiben la activación de otras células efectoras involucradas en la patogénesis de la DA como los mastocitos, queratinocitos y células dendríticas<sup>10</sup>.

Pimecrolimus al 1% y tacrolimus al 0,03% se encuentran aprobados para niños a partir de los 2 años de vida, mientras que tacrolimus al 0,1% está indicado en pacientes a partir de los 15 años de edad. Se aplican dos veces al día<sup>2,10</sup>.

Dado que los ITC no inducen atrofia cutánea está indicado como agentes ahorradores de corticoides tópicos, principalmente en áreas de piel sensible como cara, párpados, pliegues y genitales. También son de utilidad en caso de atrofia inducida por corticoides, lesiones recalcitrantes a los corticoides, uso de corticoides durante periodos prolongados y en el caso de fobia a los esteroides<sup>10</sup>.

El efecto adverso más común es una sensación quemante o ardor en el sitio de aplicación durante un lapso corto (minutos a horas), que desaparece dentro de la primera semana de uso. Otros efectos son: dermatitis de contacto alérgico, foliculitis, reacción granulomatosa similar rosácea, dermatitis periorificial y eritema súbito (flushing) en ocasiones relacionados a la ingesta de alcohol. Los ITC no deben usarse en pacientes con síndrome de Netherton, ya que el aumento de la permeabilidad cutánea en estos casos podría inducir efectos adversos sistémicos<sup>10</sup>. Estudios clínicos que demostraron que el pasaje al torrente circulatorio es mínimo y transitorio, y no encontraron relación entre el uso ITC y un aumento del riesgo de desarrollar cáncer<sup>10</sup>.

En la práctica clínica los corticoides tópicos se usan frecuentemente en combinación con los ITC, ya sea en forma concomitante como secuencial. Se utiliza un curso corto de 4-7 días de corticoide de moderada a alta potencia, seguido de un ITC que actúa como ahorrador de corticoide hasta lograr aclaramiento de las lesiones<sup>10</sup>.

En pacientes que presentan recaídas frecuentes en las mismas localizaciones se indica el uso intermitente una vez por día de corticoide de moderada potencia de 1-2 veces por semana o de ITC de 2 -3 veces por semana asociado a emolientes durante los periodos de remisión (tratamiento proactivo).

#### NUEVOS TRATAMIENTOS

El tratamiento clásico de la DA presenta ciertas limitaciones relacionadas principalmente con la eficacia y los efectos adversos. En los últimos años están surgiendo drogas innovadoras, con mecanismos de acción novedosos para el tratamiento de la DA.

##### a. Inhibidores tópicos selectivos de la fosfodiesterasa-4

La fosfodiesterasa (FDE) es una enzima intracelular que inhibe selectivamente la actividad del AMP cíclico (AMPc). La inactivación de la FDE-4 aumenta los niveles de AMPc, suprimiendo la actividad inflamatoria de distintas vías de señalización (NK-kB entre otras) que intervienen en la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, FNT, INF $\gamma$ )<sup>10,14</sup>.

El crisaborol en ungüento al 2% es un inhibidor selectivo de la FDE-4 efectivo en el tratamiento de la DA. Es una molécula de bajo peso molecular que se absorbe fácilmente y se metaboliza en forma rápida a metabolitos inactivos, por lo que la absorción sistémica es mínima. Esta aprobada en EEUU para el tratamiento tópico de la DA leve a moderada a partir de los 2 años de edad. Se aplica 2 veces al día<sup>10</sup>. Tiene buen perfil de seguridad en tratamientos cortos de 28 días y largo plazo hasta 52 semanas. Entre los efectos adversos más frecuentes se menciona prurito, dermatitis y dolor en el sitio de aplicación<sup>10,14,15</sup>.

##### b. Inhibidores tópicos de la janus kinasa

La DA es la más común de las enfermedades inflamatorias de la piel, y la respuesta inmune Th2 dominante es esencial en la patogénesis causante de dermatitis eczematosas con intenso prurito. Esta respuesta Th2 depende de la vía de janus kinasa (JAK). La vía de señalización de JAK.STAT (kinasa janus – transductor de señales y activador de la transcripción) es usada por diferentes citoquinas y otras moléculas (IL-4, IL-12, IL-23, linfopoyetina tímica, INF $\gamma$ ) para la transducción de señales desde la membrana celular al núcleo<sup>10,14,15-18</sup>. Las kinasas JAK son un grupo de 4 tirosina-kinasas intracelulares: JAK1, JAK2, JAK3, y tirosina kinasa 2 (Tyk2). Los inhibidores JAK son moléculas de tamaño pequeño, lo que lo hace adecuado para su uso tópico.

El *tofacitinib* es un potente inhibidor de JAK3 y en menor medida de JAK1 y JAK2, que produce un bloqueo de la señalización de receptores de citoquinas, incluyendo IL-4, IL-13 e IL31 (específica del prurito) y una disminución de la inflamación<sup>10,14-18</sup>.

Se estudió *tofacitinib unguento* al 1%, aplicado 2 veces al día, en adultos con DA leve a moderada durante 4 semanas. El estudio mostró una mejoría clínica significativa y una disminución del prurito con un perfil de seguridad aceptable<sup>10</sup>.

Los inhibidores JAK representan una modalidad terapéutica novedosa y promisoriosa. Se requiere más estudios para determinar la eficacia, el régimen de administración y la seguridad a largo plazo.

#### FOTOTERAPIA

La fototerapia se utiliza como tratamiento de segunda línea en adultos con DA moderada a severa<sup>14</sup>. La primera elección de fototerapia en el tratamiento de la DA es el UVB de banda estrecha (UVBnb). El UVA a dosis media ha demostrado también eficacia y tolerabilidad con efectos similares a los observados con UVBnb<sup>2</sup>. En casos resistentes a regímenes de fototerapia previos, el PUVA (5-MOP 1-2 mg/kg 2 horas antes de irradiación) ha demostrado superioridad tanto en velocidad de respuesta como en el tiempo de remisión tras el tratamiento con respecto a dosis medias de UVA y UVBnb<sup>14</sup>.

La *radiación UV* de fuente natural o artificial, produce efectos biológicos dentro de la piel, actuando sobre los nervios sensoriales cutáneos, neuropéptidos, neurotrofinas y ciertos receptores relacionados con los nervios cutáneos. En general la radiación UV sobre la piel actúa como inmunosupresor, inmunomodulador y anti-inflamatorio así como antiprurítico. Es bien conocido el mecanismo de acción inmunomodulatorio sobre blancos específicos a través de la apoptosis de células inflamatorias, inhibición de las células de Langerhans y alteración de la producción de citoquinas<sup>15</sup>. En adición, la radiación UV tiene un efecto antimicrobial reduciendo la colonización del *S. aureus*, debido a sus efectos antiinflamatorios y mejorar la función barrera<sup>15</sup>. Otra explicación del rol de la radiación UV puede estar relacionado con la vitamina D: Un reciente estudio demostró que un curso de dos semanas de helioterapia mejora significativamente el balance de vitamina D por incremento de la concentración del *calcidiol* sérico y causar una marcada curación del eczema atópico<sup>15</sup>. La supresión de citoquinas asociadas a Th2 tales como IL-5, IL-13 e IL-32, ha sido observada con terapia UVA1. La inducción de apoptosis de las células T helper más

probablemente está asociada a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). La depleción y pérdida de función de las células presentadoras de antígeno dentro de la epidermis y dermis produce inmunosupresión vía luz UV. Reducción en la expresión de ICAM1 sobre los queratinocitos se ha observado y adicionalmente vía IL-10 reducción de IFN- $\gamma$ <sup>15</sup>.

## 2. Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico debe ser considerado cuando los pacientes con DA moderada a severa no alcanzan un adecuado control del cuadro clínico con el tratamiento tópico instaurado; y/o cuando la carga clínica y psicológica de la enfermedad tiene un impacto negativo en su calidad de vida. La decisión sobre que droga seleccionar en cada caso particular se debe establecer en función del estado actual de la DA, historial médico, comorbilidades, preferencias personales, de la experiencia del médico tratante y la disponibilidad de la medicación. En la infancia, se debe realizar un análisis cuidadoso de la relación riesgo/beneficio, con la finalidad de evitar los efectos adversos sobre el crecimiento y desarrollo.

### a. Antihistamínicos

Los antihistamínicos (H1) se han usado por décadas para aliviar el prurito en pacientes con DA. Los antihistamínicos H1 clásicos o sedativos son los más empleados. Se utilizan para romper el *ciclo prurito-rascado* condicionado por la liberación de histamina, pero debemos recordar que el prurito en la DA no depende exclusivamente de ella<sup>7</sup>. Para niños mayores de 6 semanas y reducir el prurito se utiliza la *hidroxicina* 2 mg/kg/día fraccionados en dos dosis por su efecto sedante, que añade a su acción antihistamínica<sup>12</sup>. La *cetiricina* tiene además propiedades antiinflamatorias<sup>13</sup>. La *clorfenamina* por su efecto sedante tiene utilidad. Los antihistamínicos de segunda y tercera generación (*levocetirizina*, *cetirizina*, *desloratadina*, *loratadina*, *fexofenadina*) son significativamente menos sedantes, constituyendo los antihistamínicos de primera elección en pacientes con DA con urticaria o rinoconjuntivitis alérgica concomitante<sup>14</sup>. La evidencia actual es suficiente para recomendar su uso en forma generalizada como parte del tratamiento de la DA<sup>14</sup>.

### b. Corticoides sistémicos

Reservado para casos de crisis. Son efectivos como terapia a corto plazo en el manejo de brotes agudos y severos, limitando su uso a periodos de hasta dos



semanas. No debe utilizarse por periodos prolongados por sus efectos adversos. La dosis dependerá del tipo de corticoide, severidad de la DA y comorbilidades del paciente. No exceder de 0,5 mg/kg/día de prednisona<sup>1,10,14,15</sup>.

#### c. Ciclosporina A

Es el medicamento de primera línea para el tratamiento de DA moderada a severa en pacientes que requieren inmunosupresión sistémica a corto plazo<sup>14,15</sup>. Aprobada por la FDA para el tratamiento sistémico de la DA en niños, adultos y embarazadas. Actúa formando un complejo a nivel intracelular que inhibe la calcineurina, lo que finalmente determina una disminución de la transcripción de citoquinas que activan a los LT, especialmente la IL-2 y también afecta el balance de las poblaciones de LT reguladores<sup>1,10</sup>.

La dosis utilizada en niños: 3-6 mg/kg/día, cada 12 horas; adultos 150-300 mg/día, cada 12 horas. Cuando se logra una mejoría significativa y sostenida, la droga debe ser disminuida o suspendida. El tiempo máximo de uso recomendado es de un año. Mejoría de la enfermedad entre la segunda semana y seis de iniciado el tratamiento. Debe monitorearse la presión arterial, laboratorio cada 2 semanas durante los primeros 2-3 meses, luego mensual. PPD anual. Suspender o suprimir la droga si se produce aumento del valor de la creatinina igual o superior al 30% respecto a la basal<sup>10,14</sup>.

Los efectos adversos son molestias gastrointestinales, cefalea, tremor y parestesias, síntomas simil gripe, hipertensión, nefrotoxicidad, hipertrigliceridemia, hiperkalemia, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia, hipertricosis, hiperplasia gingival, riesgo aumentado de infecciones, linfoma y cáncer de piel<sup>10</sup>.

#### d. Azatioprina (AZA)

Análogo de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de ADN afectando principalmente a tipos celulares con índices proliferativos altos, e inhibiendo selectivamente a los LT en mayor medida que a los LB en las enfermedades inflamatorias. Esto determina en los pacientes con DA un cambio en el perfil de LT hacia uno más favorable<sup>10</sup>.

La AZA ha demostrado en diferentes estudios ser un tratamiento efectivo y seguro a corto y largo plazo tanto en adultos y niños<sup>2</sup>. La seguridad es mayor si realizamos la determinación de la *enzima tiopuril metiltransferasa* (TPMT), que permite ajustar la dosis para conseguir una máxima eficacia minimizando los

efectos adversos<sup>1,2,10</sup>. Se indica en dosis única vía oral de 1-4 mg/kg/día en niños y 1-3 mg/kg/día en adultos. En general, la dosificación en niños y adultos es de 2,5 mg/kg/día en pacientes con actividad de TPMT normal y se ajusta a dosis más bajas para portadores de alelos mutantes y/o niveles de TPMT intermedios definidos (por ej. 1.0 mg/kg/día)<sup>1</sup>. Se han utilizado dosis más altas, hasta 6 m/kg/día en niños<sup>1</sup>. La mejoría inicial suele observarse ente las 6 y 8 semanas de iniciado el tratamiento, pero puede ser más tardío<sup>2,10</sup>. El beneficio máximo se observa alrededor de la semana 12<sup>10</sup>.

Los efectos secundarios más temidos son la aplasia medular o el linfoma; pero son excepcionales. Los más frecuentes son náuseas, cefalea, infecciones virales o linfopenia leve transitoria asociada o no a neutropenia<sup>2</sup>.

#### e. Metotrexato

El *metotrexate* (MTX), agente inmunosupresor, es un antagonista del ácido fólico que inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis de ADN, ARN y purinas, llevando a la disminución de la proliferación celular. También produce una depleción de LT por un mecanismo mediado por apoptosis. Las dosis bajas de MTX, tienen, además, una función inmunomoduladora a través de varios mecanismos<sup>10</sup>.

Dosis bajas de MTX han demostrado eficacia en el tratamiento de la DA moderada – severa sobre todo en adultos. La dosis que se utiliza oscila en niños de 0,2-0,7 mg/kg; en adultos 7-25 mg, en una dosis semanal. Si hubiera intolerancia gastrointestinal: dividir la dosis oral total en 3 tomas cada 12 horas. La duración del tratamiento varía entre 4 y 38 meses<sup>10</sup>. La hepatotoxicidad y las náuseas limitan su uso.

#### f. Micofenolato mofetil (MMF)

El MMF es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa implicado en la síntesis de novo de la purina y se utiliza como inmunosupresor en el trasplante de órganos<sup>1,2</sup>. Se considera un fármaco eficaz en el tratamiento de la DA moderada-severa y refractaria, con buen perfil de seguridad a largo plazo, consiguiendo mejorías en 4 a 8 semanas. Varios estudios han demostrado su eficacia a la dosis de hasta 2 g al día. En niños igual o mayores de 2 años se ha utilizado 30 – 50 mg/kg/día, cada 12 horas, vía oral, siendo efectiva y segura. La respuesta se observa entre las 8 y 12 semanas de iniciado el tratamiento<sup>1,2,19</sup>. Deben ser observados los efectos secundarios, en especial leucopenia y anemia.

#### g. Interferon-γ

El INF- $\gamma$  inhibe la proliferación/función de las células Th2 y suprime las respuestas de la IgE. Varios estudios en la DA en adultos han demostrado la eficacia con dosis 3 veces por semana a dosis altas de 150  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  y dosis bajas de 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Las desventajas de la terapia incluyen síntomas similares a la gripe, mielosupresión, hipotensión, taquicardia y costos elevados<sup>1</sup>.

#### h. Biológicos

Agentes biológicos se han utilizado en dermatología por más de 10 años en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, especialmente en la psoriasis, pero solo unos pocos se han registrado para el tratamiento de la DA<sup>20</sup>.

Entre los biológicos aprobados esta:

- *Dupilumab (anti-IL4-Ra)*

Ha sido aprobado como primera línea para el tratamiento de la DA moderada a severa del adulto. Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IL-4; bloquea la vía de señalización de la IL-4 e IL-13 (que es común en ambas), y bloquea por lo tanto la vía Th2 completa. También induce una regulación hacia abajo de los genes de las vías Th17 y Th22 sin un aumento concomitante de los marcadores relacionados con los Th1. Ambas IL-4 e IL-13, atraen LT y eosinófilos, inhiben la diferenciación de queratinocitos y la síntesis lipídica, producen disrupción de los productos de las uniones estrechas, promueven la unión del *S. aureus* e inhiben los péptidos antimicrobianos<sup>10,20</sup>.

Dupilumab es recomendado como una droga que modifica la enfermedad en pacientes con DA moderada a severa, en quienes el tratamiento tópico no es suficiente y otras modalidades sistémicas no están disponibles. Dupilumab puede combinarse con emolientes y drogas anti-inflamatorias tópicas si es necesario.

La dosis recomendada es de 150-300 mg por semana, por vía subcutánea. Mejoró significativamente los síntomas y signos de la DA, así como la calidad de vida de los pacientes<sup>10,20</sup>. Los efectos adversos más comunes descritos son nasofaringitis, cefalea y reacciones en el sitio de inyección<sup>20</sup>.

- *Nemolizumab (Anti-IL-31)*

Entre las terapias biológicas en estudio está el *nemolizumab*. Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor A de la IL-

31, una citoquina involucrada con la inflamación crónica de la piel y el prurito. Se ha evaluado su eficacia en la DA moderada a severa, con mejoras rápidas y sostenidas de los signos cutáneos de inflamación y prurito, con eficacia máxima a la dosis de 30 mg, con un buen perfil de seguridad<sup>14,20,22</sup>. La IL-31, es una citoquina liberada por las células Th2, que participa en el prurito asociado a la DA mediante la interacción con el receptor alfa IL-31 expresado por la neurona. La IL-31 también se cree que juega un papel en la inflamación de la piel y deterioro de la barrera cutánea de la DA<sup>22</sup>.

El *nemolizumab* podría representar una herramienta útil para el manejo de la DA moderada a severa refractaria a otros tratamientos, mejorando el prurito, el sueño y la dermatitis<sup>14</sup>.

Otros biológicos tradicionales como rituximab, mepolizumab, omalizumab y ustekinumab han mostrado buenos resultados en el tratamiento de la DA, sin embargo, ninguno de ellos ha sido aprobado para DA. En la actualidad su uso está indicado en casos de DA refractaria a otros tratamientos sistémicos convencionales o cuando las terapias aprobadas no se encuentran disponibles<sup>14</sup>.

- *Rituximab*

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti CD20, indicado actualmente para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin de células B y ciertas enfermedades autoinmunes. Su mecanismo de acción se basa en la provocación de citólisis de las células B. Este fármaco se ha probado en pacientes con DA severa mediante dos infusiones de 1.000 mg separadas por un intervalo de dos semanas, observándose disminución significativa del índice de severidad de la enfermedad. Esta mejoría clínica está relacionada con una disminución del recuento de linfocitos B sanguíneo y tisular, y disminución de los niveles de IL-5 e IL-13<sup>19</sup>.

- *Mepolizumab (anti-IL-5)*

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre la IL-5 humana con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es una citoquina principalmente responsable del crecimiento y la diferenciación, del reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. *Mepolizumab* inhibe la bioactividad de la IL-5 con potencia nanomolar, mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de la IL-5 expresado en la superficie del eosinófilo,

inhibiendo de este modo la señal de la IL<sub>5</sub> y reduciendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos<sup>22</sup>.

El *mepolizumab* se utiliza vía subcutánea en el tratamiento del asma bronquial, y se ha observado que mejora los síntomas de la DA, con depleción de los eosinófilos en sangre periférica<sup>22</sup>.

- *Omalizumab*

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al receptor de alta afinidad de la IgE, evitando su unión a la superficie de mastocitos y basófilos. Con lo que se bloquea la degranulación de los mastocitos e inhibe la liberación de mediadores inflamatorios; además la respuesta al omalizumab se produce por una regulación a la baja y disminución cuantitativa de los receptores de alta afinidad de la IgE, expresados en la superficie de los basófilos y las células dentríticas<sup>19,24</sup>.

Se han publicado algunos estudios sobre la utilidad del omalizumab en el tratamiento de la DA, con resultados variables. El omalizumab es un fármaco bien tolerado y seguro. Puede ser útil en el tratamiento de pacientes con DA grave, refractaria a otros tratamientos sistémicos<sup>19,22,23</sup>. Este anticuerpo monoclonal anti-IgE abre la puerta a los tratamientos inmunomoduladores sistémicos para el manejo de la DA, sobre todo los casos con IgE elevada, lo que supone un gran avance terapéutico. En cuanto a la posología varía entre 150-300 µg SC cada 2 semanas<sup>19,24</sup>.

- *Ustekinumab (Anti- IL-12 y 23)*

Es un antagonista de la IL-12 e IL-23 que suprime la activación de Th1, Th17 y Th22. La vía Th17 y sus citoquinas asociadas IL-17 e IL-22 inducen acciones proinflamatorias en una amplia variedad de células, incluyendo los queratinocitos, macrófagos y las células endoteliales, y se encuentra sobreexpresada en la DA y otros procesos inflamatorios. Las células Th17 participan en el desarrollo de la DA. Ustekinumab podría ser un tratamiento potencialmente útil en los pacientes con DA severo refractario a la terapéutica convencional. En un estudio de 4 pacientes entre los 23 y 29 años de edad, recibieron ustekinumab subcutáneas de 45 mg, con pauta habitual en psoriasis, las semanas 0, 4 y después de 12 semanas, no se observaron efectos adversos. Las lesiones cutáneas, así como el prurito y la calidad de vida percibida por los pacientes mejoraron desde la segunda inyección<sup>22</sup>.

Otros tratamientos sistémicos:

- *Alitretinoína*

La alitretinoína (ácido 9-cid-retinoico), es un retinoide fisiológico con efectos antiinflamatorios y antiproliferativos aprobado para el tratamiento del eczema crónico. Estudios realizados indican que la alitretinoína puede ser efectivo en el eczema de las manos de los atópicos. Se presenta en cápsulas de 10 y 30 mg, usados una vez al día, y solo debe ser prescrito por el dermatólogo, por su efecto teratogénico<sup>22,25</sup>.

- *Apremilast*

Es un fármaco inhibidor por vía oral de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) aprobado en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, artritis psoriásica y otras patologías inflamatorias. Actualmente está en ensayo clínico en la DA grave recalcitrante a otros tratamientos. La dosis de ensayo empleado oscila en 30 mg cada 12 horas vía oral<sup>21,22</sup>.

- *Tofacitinib*

La vía JAK es utilizada por muchas citoquinas involucradas en la DA. Se ha demostrado que el tofacitinib, inhibe las citoquinas como la IL-4 directamente, lo que conduce a una reducción de la inflamación. Estudios sobre el uso en la psoriasis, alopecia areata y DA están actualmente en curso, tanto por vía tópica como oral<sup>22</sup>.

- *Antagonistas del leucotrieno*

Los antagonistas del leucotrieno (montelukast) como tratamiento complementario tienen efectos antiinflamatorios en la DA de moderado a severo. Se necesitan estudios más grandes para determinar su verdadera eficacia<sup>22</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Udkoff J, Eichenfield LF. Dermatitis atópica. En Lebwohl MG, Berth-Jones J, Heymann WR, Coulson I. Tratamiento de enfermedades de la piel. Estrategias terapéuticas completas. Medellín Colombia, Ed. Amolca, 5° ed. 2019:54-62.
2. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez J.C. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(1):4-16.
3. Garnica P, Zúñiga C.G, Huerta J.G. Actualidades en el tratamiento sistémico de la dermatitis atópica en el paciente pediátrico. Alergia, asma e inmunología Pediátricas 2015;24(1):18-28.
4. Vásquez JA. Dermatitis atópica. MEDUNAB 2002;5(14):121-132.
5. Laguna C, Villata JJ. Dermatitis atópica del adulto. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34(1):5-10.
6. Querol I. Dermatitis atópica. Rev Pediatr Aten Primaria 2009;11(Supl 17):s317-s329.
7. Pérez-Cotapos M.L, Soledad M, Sáenz de Santa María M.L. Dermatitis atópica. Rev. Med. clin. Condes. 2011;22(2):197-203.
8. Mendez-Cabeza J, Alache H, Cerrada E. Manejo de la dermatitis atópica en atención primaria. MEDIFAM 2003;13(2):75-78.

9. Martorell Aragonez A, Martorell Calatayud A. Actitud ante el niño afecto de dermatitis atópica. *Protoc diagn ter pediatr* 2013;1:25-36.
10. Boggio P, Abad ME, Larralde M. Dermatitis atópica. *Separata* 2018;26(5).
11. Giachetti A, Greco M, Scacchi M, Flores R, Castro C. Consenso Nacional de Dermatitis atópica 2013. En <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e195>.
12. Ridao i Redondo M. Dermatitis atópica. *Pediatría integral* 2012;XVI(3):213-221.
13. Awad P. Actualización en Dermatitis Atópica. *Clínica Avansalud* 2002;13(2):
14. Carbajal D, Valenzuela F, Fernández J, Zamudio A. Dermatitis atópica del adulto: Un desafío diagnóstico y terapéutico. *Rev Hosp clin Univ Chile* 2019;30:12-23.
15. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J EADV* 2018;32:657-682.
16. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Kiszewski AE, Kuschner FC, Mallosi MC et al. Guía práctico de actualización em dermatite atópica. Part II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Updated practical guide on atopic dermatitis – Part II: treatment approach joint position paper of the Brazilian Association of Allergy and immunology and the Brazilian Society of Pediatric. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2017;1(2):157-82.
17. Szilveszter KP, Németh T, Mócsal A. Tyrosine kinase in autoimmune and inflammatory skin disease. *Frontiers in immunology/www.frontiersin.org* 2019;10:Article 1862
18. Valle A, Soto I. Via JAL-STAT: Una visión general vertiente. *Revista especializada en ciencias de la salud*, 2005;8(1-2):14-25.
19. Fernandez JM, Armario JC. Nuevas perspectivas terapéuticas en dermatitis atópica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2011;31(1):30-36.
20. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part II. *J EADV* 2018;32:657-682
21. Benavente FC, Sánchez JM, Zayas AI, Puchades JD et al. Apremilast en dermatitis grave: nuestra experiencia. *Med Cutan Iber Lat Am* 2018;46(3):176-179
22. Silververa JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2019;S0091-6749(19)31099-1. En <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
23. Fernandez-Antón MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldan F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suarez R. Ofalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermo-sifilográficas* 2019;110(9):705-788.
24. Staines AT, Piña AK, Amaya M, García JA, Reyes K. Dermatitis atópica resistente en tratamiento con omalizumab. *Dermatol Rev Mex* 2013;57(3):192-195.
25. Alomar A, Fernandez JM, Serra E, Manrique A. Alitretinoína y eczema crónico de manos. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2010;38(1):23-32.

Correspondencia: Dr. Leonardo A. Sánchez-Saldaña  
Email: [dr\\_leonardosanchez@yahoo.es](mailto:dr_leonardosanchez@yahoo.es)

Recibido: 15-04-19  
Aceptado: 20-05-19



## VISITA NUESTRA REVISTA

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

[www.dermatologiaperuana.pe](http://www.dermatologiaperuana.pe)

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA