

Actualización en el manejo y tratamiento de la Dermatitis Atópica

ANA MARÍA PULIDO CARBONELL¹

Resumen:

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta el 25% de los niños y aproximadamente el 3 % de los adultos, caracterizada por piel seca y lesiones cutáneas de morfología y distribución típicas, con un curso crónico y recidivante, produciendo un importante deterioro en su calidad de vida. Esta frecuentemente asociada a niveles séricos de inmunoglobulina IgE elevados e historia personal o familiar de alergias tipo I, rinitis alérgica y asma. En la mayoría de los casos es autorresolutiva y mejora después de la pubertad, no obstante, hay casos que por el grado de severidad ameritan el uso de terapia farmacológica tópica y sistémica para lograr el control de la enfermedad. En el presente artículo se revisan las opciones terapéuticas de las que disponemos actualmente para afrontar el paciente con dermatitis atópica.

Palabras clave: dermatitis atópica; eccema; severidad; corticosteroides; terapia sistémica.

Update on the management and treatment of Atopic Dermatitis

Abstract:

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease that affects 25% of children and about 3% of adults, characterized by dry skin and cutaneous lesions with distinct morphology and distribution, and a chronic, relapsing course, resulting in a significant deterioration in their quality of life. The disease is often associated with elevated concentrations of serum immunoglobulin IgE and personal or family background of type I allergies, allergic rhinitis and asthma. In most cases there is self-healing and improvement of lesions after puberty, however, some patients need the use of topical and systemic pharmacological therapy to control disease. The present article reviews treatment options that are currently use to manage patients with atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis; eczema; severity; corticosteroids; systemic therapy.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa en brotes, caracterizada por prurito intenso, asociado a xerosis. La aparición de la DA es más frecuente en niños, entre los 3 y los 6 meses de edad. Aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollará la erupción durante el primer año de vida y 90% para los 5 años. Mientras la mayoría de los individuos afectados tienen resolución de los síntomas en la adultez, 10 al 30% sufrirá recurrencias a lo largo de su vida.

En su etiopatogenia se involucran 4 factores: predisposición genética, alteración de la inmunidad, disfunción de barrera epidérmica y factores ambientales¹.

1. Coordinadora Consulta de Dermatología Pediátrica. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit" – Hospital Vargas de Caracas

Autor para correspondencia:
Ana María Pulido C.
anamariapulidoc@gmail.com

Puede afectar más del 20 % de los niños, considerándose la enfermedad crónica más prevalente de la infancia y entre 1-3% de los adultos, sobre todo en las sociedades occidentales más desarrolladas. Esta patología causa un impacto en la calidad de vida y en la esfera psicosocial de los pacientes y sus familias, describiéndose con frecuencia trastornos de hiperactividad e inatención, problemas del sueño, trastornos emocionales y de conducta. Del mismo modo, se ha demostrado un importante deterioro en la calidad de vida del paciente y sus familiares, íntimamente relacionado con la severidad de la enfermedad. Por ello es importante conseguir un buen control de la DA, sobre todo en pacientes en edad infantil, permitiendo así su normal desarrollo personal y social¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DA es fundamentalmente clínico, teniendo en cuenta la morfología de las lesiones y el prurito que siempre debe estar presente. Se han establecido varios criterios diagnósticos; los primeros fueron propuestos por Hanifin y Rajka en 1980, donde el paciente debe cumplir 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 menores. A pesar que muchos de estos criterios se han utilizado en ensayos clínicos, algunos no están bien definidos o son inespecíficos y otros son bastante específicos de DA pero son infrecuentes. Esta inconsistencia ha dado lugar a nuevas propuestas como la del grupo de trabajo del Reino Unido que simplifica los criterios y los hace más aplicables para casos individuales (Tabla 1)². (Figuras 1,2,3,4).



Figura N°1: Patrón característico en lactantes con afección facial.



Figura N°2: Dermatitis periorbitaria y peribucal.

Tabla N°1: Criterios para el diagnóstico de Dermatitis Atópica

Características esenciales (Deben estar presentes)

- Prurito
- Ecema (agudo, subagudo, crónico)
 - Morfología típica y patrón edad-específico*
 - Historia crónica o recurrente

*Patrones incluyen: (ver figuras 1 y 2)

1. Afección facial, cuello y áreas extensoras en lactantes y niños
2. Lesiones flexurales actuales o previas en cualquier grupo de edad
3. Preservación de las ingles y regiones axilares

Características importantes (Observados en la mayoría de los casos, añadiendo soporte al diagnóstico)

- Edad temprana de aparición
- Atopia
 - Historia personal y/o familiar
 - Reactividad de Inmunoglobulina E
- Xerosis

Características asociadas (Estas asociaciones clínicas ayudan a sugerir el diagnóstico de DA pero son demasiado inespecíficas para definirla o en la detección de DA para investigación y estudios epidemiológicos) (Figuras 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13)

- Respuesta vascular atípica (p. Ej., palidez facial, dermo grafismo blanco)
- Queratosis pilaris / pitiriasis alba / hiperlinealidad palmar / ictiosis
- Cambios oculares y periorbitarios
- Otros hallazgos regionales (p. Ej., cambios peribucales / lesiones preauriculares
- Acentuación perifolicular / liquenificación / lesiones de prurigo

Condiciones excluyentes (Cabe señalar que el diagnóstico de la DA depende de condiciones de exclusión) tales como:

- Escabiosis
- Dermatitis seborréica
- Dermatitis por contacto (irritativa o alérgica)
- Ictiosis
- Linfoma cutáneo de células T
- Psoriasis
- Dermatitis fotosensible
- Eritrodermia de otras causas



Figura N°3: Palidez acentuada, pliegue de Dennie-Morgan y dermatitis peribucal.



Figura N°4: Hiperlinealidad palmar.

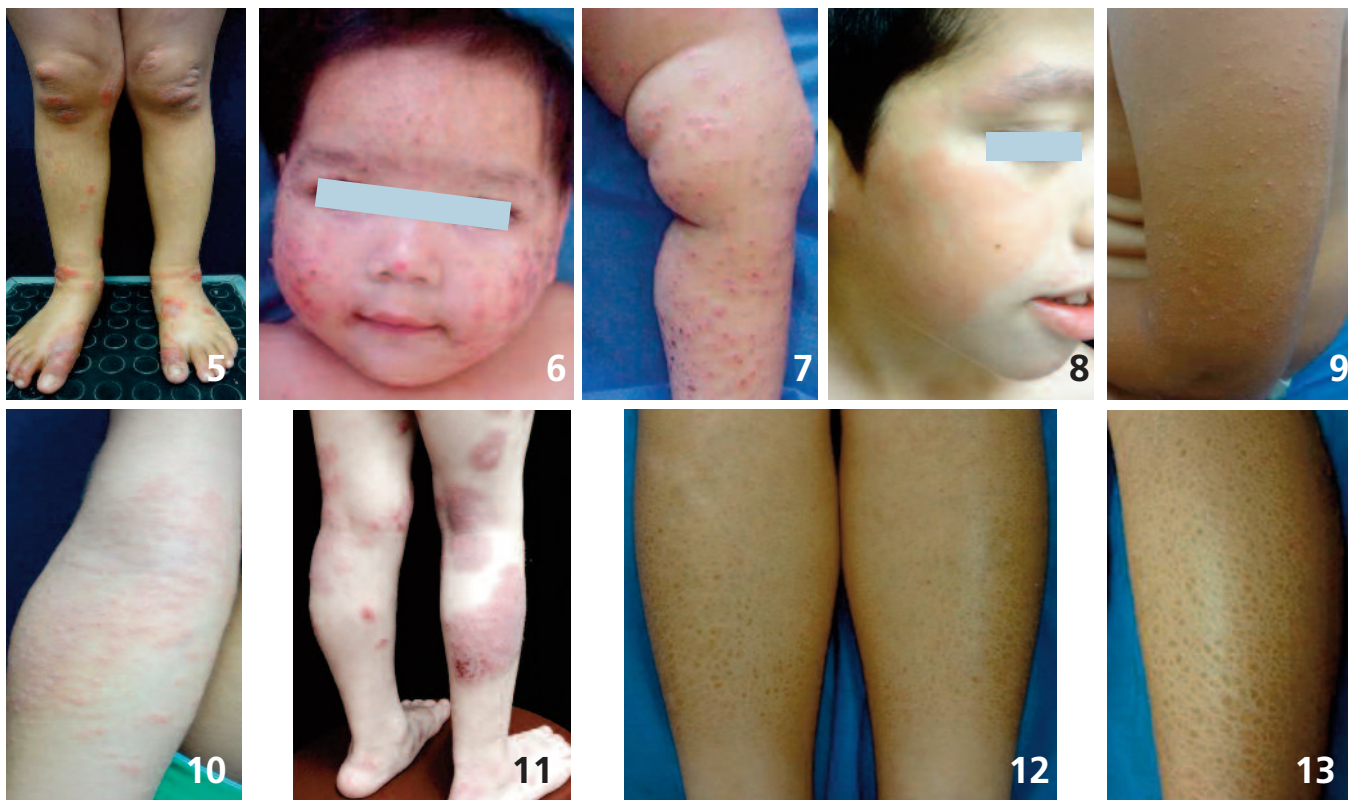


Figura N°5: Liquenificación. **Figura N°6 y 7:** Prurigo. **Figura N°8:** Queratosis pilaris en cara (uleritema ofríogenes). **Figura N°9:** Queratosis pilaris en brazos. **Figura N°10 y 11:** Eczemas flexural en extremidades. **Figura N°12 y 13:** Características asociadas: Ictiosis.

Antes de abordar terapéuticamente a estos pacientes, es fundamental realizar una selección de los mismos y establecer la severidad de la enfermedad. Para ello contamos con diferentes scores ampliamente conocidos, entre los que destacamos el SCORAD, EASI y SASSAD (Tabla 2)¹

Tabla N°2: Principales scores en la valoración de la severidad de la dermatitis atópica

SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)	EASI (Eczema Area and Severity Index)	SASSAD (Six Area Sign Atopic Dermatitis Severity Index)
1. Extensión de áreas afectadas (%) 2. Intensidad de una lesión típica nada=0; leve=1; moderado=2; severo=3 en cuanto a: Eritema Edema-pápulas Costras Excoriación Liquenificación Xerosis en áreas no afectadas 3. Síntomas subjetivos: Prurito (0-10 escala visual análoga) SCORAD= A/5+7xB/2+C A = % Extensión/100 B = Intensidad /18 C = Síntomas subjetivos VALORES Leve 1-14 Moderado 15-39 Severo 40-103	Regiones corporales a evaluar: 1. Cabeza y cuello 2. Miembros superiores 3. Tronco 4. Miembros inferiores Elegir un área representativa de cada región corporal y valorar la intensidad (nada=0; leve=1; moderado=2; severo=3) de: 1. Eritema 2. Grosor 3. Costras 4. Liquenificación Cálculo del área afectada (%) 0 = 1-9% 1 = 10-29% 2 = 30-49% 3 = 50-69% 4 = 70-89% 5 = 90-100% Score máximo 72 Score mínimo 0	Valoración en 6 localizaciones de los siguientes parámetros: 1. Eritema 2. Exudación 3. Excoriación 4. Xerosis 5. Fisuras 6. Liquenificación Según intensidad: 0 = nada 1 = leve 2 = moderado 3 = severo Score máximo 108 Score mínimo 0

TRATAMIENTO

El manejo eficaz de la DA se basa en establecer una buena relación con el paciente y sus familiares. La educación es fundamental para que tengan el conocimiento en relación a la naturaleza y curso crónico de la enfermedad, los factores agravantes potenciales y las estrategias de tratamiento que pueden implementarse para el adecuado control de la enfermedad.

INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

Hidratación y cuidados básicos

La xerosis es uno de los síntomas cardinales de la DA y resulta de una disfunción de la barrera epidérmica. Las cremas hidratantes se usan para combatir la xerosis y la pérdida transepidérmica de agua (TEWL), con agentes tradicionales que contienen cantidades variables de emolientes, oclusivos y/o ingredientes humectantes. Los emolientes (p.ej., glicol y estearato de glicerol, esteroides de soya) lubrican y suavizan la piel, agentes oclusivos (p.ej., petrolato, dimeticona, aceite mineral) forman una capa para retardar la evaporación del agua, mientras que los humectantes (p.ej., glicerol, ácido láctico, úrea) atraen y mantienen el agua³.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que las cremas hidratantes disminuyen los síntomas y signos de prurito, eritema, fisuras y liquenificación⁴. De esta manera, las cremas hidratantes pueden por sí solas reducir la inflamación y la severidad de la DA, disminuyendo el número de prescripciones de tratamientos antiinflamatorios requeridos para el control de la enfermedad. Grimalt y col., realizaron un estudio prospectivo evaluando el efecto ahorrador de esteroides de las cremas hidratantes con extracto de avena y demostraron que el uso de emolientes reduce significativamente el uso de corticosteroides tópicos de alta potencia en niños con DA, con mejoría significativa del SCORAD. Resultados similares obtienen Tan y col., en un ensayo aleatorio, doble ciego, utilizando un emoliente con la adición de triclosan^{5,6}.

Las cremas hidratantes pueden ser el tratamiento principal para la enfermedad leve y deben ser parte del régimen de tratamiento para la enfermedad moderada y severa. Son también un importante componente de los tratamientos de mantenimiento y prevención de los brotes.

Existe poca evidencia de estudios sistemáticos que definan la cantidad óptima o frecuencia de aplicación de las cremas hidratantes. En general, se habla que la aplicación debe ser libre y la reaplicación frecuente para que la xerosis sea mínima³.

Las cremas hidratantes tradicionales están formuladas en una variedad de sistemas de liberación incluyendo cremas, ungüentos, aceites, geles y lociones. Igualmente, la elección de la crema hidratante depende de las preferencias individuales. El agente ideal debe ser seguro, efectivo, económico, libre de aditivos, fragancias, perfumes y otras potenciales sustancias sensibilizantes³.

Recientemente se han introducido reparadores de barrera que contienen variedad de sustancias tales como: ceramidas, ácido hialurónico, extracto de licorice, dimeticona, petrolato y cera de parafina, a los cuales se les ha denominado "dispositivos" emolientes de prescripción, ya que inducen cambios físicos en la piel, retardan la TEWL y proveen materiales para estimular los lípidos intercelulares. Sin embargo, falta realizar ensayos que comprueben su eficacia en relación a otras cremas hidratantes⁷.

Prácticas del baño

El baño puede tener diferentes efectos en la piel, dependiendo de la forma en la cual es realizado. Puede hidratar la piel, remover escamas, costras, irritantes y alérgenos. Sin embargo, posterior al baño, la aplicación de cremas hidratantes es necesaria para mantener un buen estado de hidratación, ya que si se deja que el agua se evapore de la piel, ocurre gran pérdida transepidérmica de agua. Chiang y Eichenfield cuantificaron la hidratación de la piel posterior a varios regímenes de baño / hidratación y concluyen que la aplicación de la crema hidratante sola, provee mayor hidratación que la aplicación de la crema hidratante inmediatamente ó 90 minutos después del baño⁸.

No existen pautas en relación a la frecuencia y duración del baño, las recomendaciones provienen de consenso de expertos y la experiencia personal³. El baño debe realizarse una vez al día, limitado a períodos cortos (p.ej., 5 - 10 minutos) con agua tibia, seguido de humectación con cremas hidratantes. La técnica de "remojar y frotar" puede mejorar la respuesta en casos donde los antiinflamatorios tópicos solos son inadecuados.

Se recomienda el uso limitado de limpiadores no jabonosos, de pH neutro a bajo, hipoalérgicos y libres de fragancia. Los surfactantes no jabonosos y detergentes sintéticos (syndets) son recomendados frecuentemente por una mejor tolerancia⁹. Existe información limitada en relación a la adición al agua del baño de aceites, emolientes y aditivos relacionados, por lo que no se recomienda en el manejo de la DA.

Terapia con vendajes húmedos

La terapia con vendajes húmedos (wet-wrap) es un método que rápidamente reduce la severidad de la DA y se usa frecuentemente para el control de los brotes y de la enfermedad recalcitrante. Se puede realizar de forma ambulatoria o en pacientes hospitalizados^{3,10}.

La técnica consiste en la aplicación de un agente tópico que está cubierto por una primera capa de vendas tubulares, gasas o un traje de algodón húmedo, seguido por una segunda capa seca. La terapia con vendajes húmedos actúa mediante la oclusión del agente tópico que incrementa su penetración, disminuyendo la pérdida de agua y proporcionando una barrera física contra el rascado. El vendaje puede ser usado de varias horas a 24 horas dependiendo de la tolerancia del paciente. Janmohamed y col., en un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en niños con DA severa, evidencian mejoría significativa del SCORAD

y del índice de calidad de vida, con el uso de furoato de mometasona diluido al 0,1% con vendajes húmedos, en comparación con el emoliente con vendajes húmedos, en un período de 4 semanas¹¹.

Debe tenerse cuidado, sin embargo, con los corticosteroides de moderada a alta potencia que son aplicados bajo los vendajes ya que su absorción está incrementada y puede causar supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, especialmente si se usan ampliamente en la piel. Se han reportado disminuciones temporales de los niveles de cortisol en la mañana, aún cuando cursos cortos no han sido asociados con supresión adrenal prolongada. Estudios han demostrado que este riesgo se puede reducir limitando a una aplicación diaria o mediante la dilución de un corticosteroide tópico al 10% o incluso al 5% de su potencia original. González y Sáenz, utilizan un esquema de 5 días de tratamiento, seguido de pulsoterapia los fines de semana, durante 4 semanas, sin alteración de los niveles de cortisol urinario^{12,13}. Algunos prefieren usar baja o mediana potencia en lugar de la dilución. Se ha reportado riesgo de infección con el uso de esteroides de mediana y alta potencia en terapia con vendajes húmedos, pero los datos son escasos y contradictorios³.

Terapia Tópica

La terapia tópica es el pilar fundamental del tratamiento de la DA, aún en los casos más severos.

Corticosteroides Tópicos

Los corticosteroides tópicos (CT) se consideran actualmente la piedra angular en el tratamiento de la DA. Los CT actúan sobre una variedad de células inmunes, incluyendo linfocitos T, monocitos, macrófagos y células dendríticas, interfiriendo con el procesamiento de antígenos y suprimiendo la liberación de citocinas proinflamatorias. Se introducen típicamente en los regímenes de tratamiento después de falla de la respuesta a los cuidados básicos y uso regular de cremas hidratantes³.

Eficacia

Los CT se han usado para tratar la DA desde hace más de 60 años. Su eficacia ha sido demostrada con una amplia variedad de preparaciones y potencias con más de 110 diferentes ensayos aleatorios controlados hasta la fecha. Se usan para enfermedad inflamatoria activa y para la prevención de recaídas. Los ensayos comparativos son limitados en la duración y ámbito de aplicación³.

Dosis

La elección de la potencia y el vehículo del esteroide tópico depende de varios factores incluyendo: edad, severidad, distribución anatómica, presencia de liquenificación y cumplimiento del tratamiento.

Existen gran variabilidad en la dosificación de los CT. Algunos utilizan un pulso corto de un CT de alta potencia para controlar rápidamente la enfermedad activa, seguido de una reducción rápida piramidal, mientras que otros utilizan al agente de menor

potencia que sea necesario y lo aumentan sólo si hay falla terapéutica³.

No existe ningún estándar universal de la cantidad de aplicación, algunos métodos sugeridos incluyen el uso de la unidad de la punta del dedo de adultos (la cantidad a partir de la articulación interfalángica distal hasta la punta del dedo, o aproximadamente 0,5 g) la cual se aplica sobre una superficie igual a 2 palmas de adultos juntas) siguiendo la regla de nueves que mide el porcentaje de área afectada. Otros estudios han utilizado el área de superficie corporal, basado en peso y altura del paciente con la intención de calcular la cantidad exacta de medicación a ser indicada^{14,15}.

Se debe tener en consideración, que los niños tienen un área de superficie corporal proporcionalmente mayor al cociente de peso, como resultado, tienen un cociente más alto y consecuentemente un mayor grado de absorción por la misma cantidad aplicada. Durante los brotes, el uso de CT de mediana o mayor potencia para cursos de corta duración puede ser apropiado para obtener el control rápido de los síntomas, incluso en niños. Sin embargo, para el manejo a largo plazo, debe utilizarse el CT de menor potencia para reducir el riesgo de efectos adversos³.

Frecuencia de aplicación

La práctica más frecuente y también generalmente recomendada es dos veces al día. Sin embargo, existe evidencia que la aplicación una vez al día de los CT puede ser tan efectiva como la aplicación dos veces al día³.

Para los brotes, se recomienda el uso de CT todos los días hasta que las lesiones inflamatorias mejoren significativamente. Previamente, el uso de los CT era suspendido con la mejoría de los síntomas y signos de enfermedad, cambiando a la utilización de cremas hidratantes y reiniciando los CT con las recaídas posteriores. Sin embargo, en los últimos años, este enfoque en la terapia de mantenimiento ha cambiado, siendo más proactivo particularmente en aquellos pacientes que experimentan brotes frecuentes y en las mismas localizaciones. Esto implica la aplicación programada de un CT una a dos veces por semana en estas localizaciones particulares reduciendo las tasas de recaídas en comparación con el uso de cremas hidratantes solas, incluso se ha comprobado que la aplicación de CT potentes en pauta intermitente ("fines de semana") seguidos de emolientes e hidratantes es equivalente a la utilización diaria de un CT suave o de potencia media¹.

Efectos adversos y monitoreo

La incidencia de efectos secundarios reportados por el uso CT es baja; sin embargo, la mayoría de los estudios no son de seguimiento de los efectos secundarios potenciales a largo plazo. Los efectos adversos cutáneos incluyen púrpura, telangiectasias, estrías, hipertrichosis focal y erupciones acneiformes o tipo rosácea y atrofia cutánea. Muchos de estos efectos secundarios se resolverán después de suspender el uso de CT, pero puede tomar

meses. El uso proactivo, con aplicación una a dos veces por semana de un CT de mediana potencia durante 40 semanas no ha demostrado estos eventos adversos en los ensayos clínicos³.

La aplicación de CT en lesiones de DA reduce la carga bacteriana de *Staphylococcus aureus*, probablemente mediante la disminución de las citocinas inflamatorias que inhiben la producción de péptido antimicrobiano.

Se puede desarrollar dermatitis por contacto alérgica, hipersensibilidad tipo IV a los CT u otros ingredientes en sus formulaciones, como el propilenglicol y preservativos. Esto se debe considerar si las lesiones no responden como se espera o empeoran con el uso de los CT. Las pruebas de parches son necesarias para determinar si el alérgeno es el compuesto esteroideo en sí mismo o un componente del vehículo. El desarrollo de taquifilaxia es motivo de preocupación para algunos profesionales, donde la eficacia se cree que disminuye con el uso repetido del mismo agente, aunque se carecen de datos para sugerir que se trata de un problema clínico importante. Aunque está documentado el riesgo de cataratas con el uso de corticosteroides sistémicos, una asociación entre el uso de esteroides tópicos y el desarrollo de cataratas o glaucoma no está clara. Sin embargo, se debe minimizar su uso periocular³.

El riesgo de supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es bajo pero aumenta con el uso prolongado, continuo, especialmente en individuos que reciben corticosteroides simultáneamente bajo otras formas (inhalados, intranasal u oral) por comorbilidades. En niños, también hay preocupación por los efectos negativos sobre el crecimiento lineal, aunque informes han dado conclusiones mixtas. La hiperglicemia y la hipertensión raramente han sido reportadas. Una revisión sistemática concluyó que los CT en general tienen un buen perfil de seguridad³.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA TÓPICOS

Los inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT) son inmunosupresores no esteroideos que actúan directamente sobre los linfocitos T, particularmente en la células CD4. Se unen a proteínas citoplásmicas de la familia inmunofilinas, formando un complejo. Este complejo se une e inhibe competitivamente a la calcineurina, una fosfatasa que es activa sólo cuando se une al calcio y calmodulina. Esta unión inhibe la capacidad de la calcineurina de activar la región promotora de los genes para IL-2, -3, -4, -5, GM-CSF, TNF- α e IFN- γ ³.

Eficacia

Los ICT son dos: tacrolimus tópico, disponible en ungüento (0.03 y 0.1%) y pimecrolimus crema (1%). Ambos agentes han demostrado ser más eficaces que el vehículo a corto plazo (3-12 semanas) y a largo plazo (hasta 12 meses) en adultos y niños con enfermedad activa. Tacrolimus está aprobado para la enfermedad moderada a severa, mientras que pimecrolimus está indicado para

la DA leve a moderada, estudios comparativos a las 6 semanas apoyan un mayor efecto de tacrolimus en este período de tiempo para todas las grados de severidad de la DA³.

Ashcroft y col., realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 25 ensayos aleatorios controlados para determinar la eficacia y tolerabilidad de pimecrolimus y tacrolimus, comparado con otros tratamientos para dermatitis atópica. Tacrolimus 0,1% fue tan efectivo como el butirato de hidrocortisona 0,1% mientras que el tacrolimus 0,03% fue menos efectivo que el acetato de hidrocortisona 1%, luego de tres semanas de tratamiento. Pimecrolimus no ha sido comparado directamente con esteroides de baja potencia, pero es menos eficaz que los esteroides de mediana y alta potencia^{3,16}.

Dosis

Los ICT están aprobados como terapia de segunda línea para el tratamiento a corto plazo y tratamiento crónico no continuo de la DA en individuos no inmunocomprometidos que no han respondido adecuadamente a otros tratamientos tópicos para DA, o cuando los tratamientos no son recomendables. Los ICT tienen la ventaja de no generar riesgo de atrofia cutánea simultánea, con poco efecto negativo sobre la síntesis del colágeno y engrosamiento de la piel³.

El ungüento de tacrolimus 0.03% y la crema de pimecrolimus 1% están indicadas para su uso en niños mayores de 2 años, mientras que tacrolimus 0.1 está aprobado sólo en mayores de 15 años. Sin embargo, el uso seguro y eficaz de tacrolimus tópico 0.03% y pimecrolimus es compatible con pruebas de ensayos clínicos en niños menores de 2 años, incluyendo los lactantes³.

Frecuencia de aplicación

La aplicación dos veces al día del ungüento tacrolimus y pimecrolimus crema son significativamente más eficaces para disminuir los signos de inflamación, área de superficie corporal afectada y prurito asociado. La aplicación proactiva, intermitente de ICT 2 a 3 veces por semana en sitios recurrentes de la enfermedad también ha demostrado ser eficaz en la reducción de las recaídas. Después del control de la enfermedad aguda, el tacrolimus (0,03% en niños) y 0.1% en adultos, redujo significativamente el número de exacerbaciones en comparación con el vehículo y aumentó el tiempo para la primera exacerbación y el número de los días libres de brotes, siendo utilizado hasta por 1 año con esta estrategia, sin eventos adversos significativos señalados³.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más comúnmente observados son reacciones locales como picazón y ardor. Estos síntomas son más frecuentes que con los CT, pero tienden a disminuir después de varias aplicaciones. Los pacientes deben ser advertidos de estos efectos adversos para evitar la interrupción prematura del tratamiento. Se ha informado riesgo de dermatitis alérgica de contacto y una reacción granulomatosa rosacea-like³.

Antes de su uso debe discutirse con los pacientes la advertencia en recuadro negro de los ICT. Casos raros de malignidad (p ej., cáncer de piel y linfoma) se han reportado en pacientes tratados con estos agentes, aunque no se ha establecido una relación causal. Esta advertencia fue agregada en respuesta al uso extenso en niños menores de 2 años y basada en un riesgo teórico de la utilización de terapia con inhibidores de calcineurina oral en dosis alta en pacientes post-transplantados y de estudios en animales. Los pacientes deben ser informados en relación al riesgo potencial de desarrollo de neoplasias cutáneas y la necesidad de fotoprotección¹⁷.

ANTIMICROBIANOS TÓPICOS Y ANTISÉPTICOS

Los pacientes con DA tienen riesgo incrementado de infecciones de piel debido a una barrera cutánea alterada y respuesta inmune deficiente. *Staphylococcus aureus* coloniza frecuentemente la piel con DA generando un aumento en la TEWL, facilitando la penetración de agentes microbianos y aumento de IgE que contribuye con la patogénesis del eccema¹⁸.

Bath-Hextal y col., en una revisión Cochrane evaluaron todas las intervenciones antiestafilocócicas que son útiles clínicamente para el control del eccema sin evidencia clínica de infección y ninguna mostró beneficio clínico¹⁹.

Baños clorados

El uso de baños clorados con mupirocina tópica intranasal se recomienda en pacientes con DA moderada a severa y signos clínicos de infección secundaria³. El grupo de Paller y col., en un ensayo aleatorio, investigador-ciego, controlado con placebo, determinaron la prevalencia de *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad meticilino-resistente en niños con DA moderada a severa, usando baños con hipoclorito de sodio y mupirocina intranasal. Se indicó tratamiento con cefalexina oral durante 2 semanas, seguido por la adición de cloro al agua del baño y la aplicación de mupirocina intranasal durante 3 meses lo que condujo a una disminución en la severidad de la enfermedad evidenciada en la reducción del SCORAD. Se observaron diferencias entre la piel que fue sumergida en el baño (tronco y extremidades) y la que no fue sumergida (cabeza y cuello)^{20,21}.

ANTIISTAMÍNICOS TÓPICOS

Los antihistamínicos tópicos han sido probados para el tratamiento de DA, pero han demostrado poca utilidad y no se recomiendan. Se han reportado estudios con el uso de doxepina y difenhidramina tópica con disminución a corto plazo del prurito, pero sin reducción significativa en la severidad o control de la enfermedad. Se han descrito efectos adversos locales tipo dermatitis por contacto y riesgo de toxicidad sistémica (p. ej., alucinaciones, delirio) cuando la aplicación es generalizada, sobre la piel excoriada o cuando se combina con difenhidramina oral, particularmente en niños³.

FOTOTERAPIA

La fototerapia se recomienda como tratamiento para DA aguda y crónica en niños y adultos, después de fracaso de las medidas antes mencionadas²².

Eficacia

La fototerapia ha sido ampliamente usada en DA desde 1970. Varias modalidades de fototerapia con luz UV han sido introducidas: PUVA o fotoquimioterapia, *broadband* UV-B (BB UV-B, 280-315 nm), *narrowband* UV-A1 (340-400 nm) y UV-AB (UV-A seguida de UV-B o simultáneamente exposición a ambos)²³.

Dosis

Los protocolos de tratamiento y los parámetros para el uso de fototerapia en pacientes con DA son numerosos y heterogéneos. Muchos proveedores, debido a la familiaridad y facilidad de uso, inician la terapia basada en los protocolos descritos en las directrices de psoriasis. En general, los pacientes son dosificados según su dosis de eritema mínima o tipo de piel según Fitzpatrick. La fototerapia puede ser administrada en forma programada pero intermitente y como terapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad crónica o refractaria^{22,23}.

La fototerapia puede utilizarse como monoterapia o en combinación con esteroides tópicos y emolientes. El uso de la fototerapia con inhibidores de la calcineurina tópicos debe advertirse ya que se sugiere limitar la exposición a fuentes de luz naturales y artificiales durante el uso de estos tratamientos tópicos. El uso de terapia de luz puede disminuir la necesidad de uso inmunomoduladores tópicos y esteroides tópicos. Los riesgos y beneficios y las preocupaciones pragmáticas (por ejemplo, costo, disponibilidad, cumplimiento del paciente) se deben considerar al formular el curso del tratamiento óptimo para el paciente²².

Diferentes formas de fototerapia tienen perfiles de riesgo distinto que el clínico debe tomar en cuenta. Varios efectos adversos comunes incluyen: daño actínico, eritema local, prurito, ardor y escozor. Efectos adversos menos comunes incluyen: cáncer de piel no melanoma, melanoma (particularmente con el uso de PUVA), léntigos, erupciones fotosensibles (especialmente erupción polimorfa a la luz), foliculitis, foto-onicosis, reactivación del virus de herpes simplex (HSV) e hipertrichosis facial. La formación de cataratas es un efecto secundario reconocido relacionado con la terapia de rayos UVA, mientras que la adición de psoralenos orales para el tratamiento de UVA puede tener como efectos adversos dolores de cabeza, náuseas y vómitos y rara vez hepatotoxicidad. Los psoralenos orales también aumenta la fotosensibilidad del paciente, tanto cutánea y ocular, durante varias horas después de la ingestión^{22,23}.

Consideraciones pediátricas

Varios estudios documentan el uso seguro y eficaz de fototerapia UVA y UVB en niños y adolescentes. No existen estudios conocidos que informen las consecuencias a largo plazo de la fototerapia en niños con DA. Un mayor riesgo de cáncer de

piel no melanoma se ha divulgado en los niños que reciben tratamiento PUVA para psoriasis, en 311 a 313 nm, UVB-NB es seguro y eficaz para una serie de dermatosis fotoresponderas en niños y es a menudo considerado como un agente de primera línea debido a su facilidad de administración y perfil de seguridad en relación con PUVA. Por lo tanto, la fototerapia resulta una terapia apropiada para el tratamiento de niños con DA que no responden a medidas tópicas multimodales y debe ser individualizado²².

TERAPIA SISTÉMICA

La terapia sistémica está indicada para el tratamiento de la DA en pacientes adultos y pediátricos en quienes los regímenes tópicos o la fototerapia no han controlado adecuadamente la enfermedad, o cuando está afectada sustancialmente su calidad de vida.

ESTEROIDES SISTÉMICOS

Los esteroides sistémicos (orales o parenterales), aún cuando son temporalmente eficaces deben evitarse en adultos y niños con DA, porque los efectos adversos a corto y a largo plazo superan ampliamente los beneficios. Los esteroides sistémicos pueden ser considerados para uso a corto plazo en casos individuales mientras se inician u optimizan otros regímenes sistémicos o fototerapia²².

Eficacia

La eficacia de los esteroides sistémicos para disminuir los síntomas clínicos de DA es comúnmente aceptada y se observa con frecuencia, pero existen pocos reportes en la literatura que apoyen su uso. Un estudio doble ciego, controlado con placebo de Schmitt y col., comparó pacientes con prednisolona con aquellos que toman ciclosporina (CSA) o placebo. En este ensayo, sólo 1 de 27 pacientes que tomaron prednisolona, alcanzó una remisión perdurable, definida como un SCORAD mayor después de 2 semanas de la terapia esteroide oral y un período de seguimiento de 4 semanas²³.

Los esteroides sistémicos no se recomiendan para uso intermitente, continuo o crónico en DA pero pueden ser considerados para uso agudo como una terapia de transición en casos severos, rápidamente progresivos o debilitantes en adultos o niños, mientras se inician los agentes antiinflamatorios no esteroides inmunomoduladores o fototerapia²².

Dosis

Las formulaciones más utilizadas de los esteroides sistémicos en pacientes con DA son la prednisona, prednisolona y el acetónido de triamcinolona. Prednisona y prednisolona están disponibles en tableta o solución oral para la administración enteral y el acetónido de triamcinolona está disponible como una suspensión para inyección intramuscular. La dosificación se basa

en el peso corporal, usando un rango de dosificación de 0.5 a 1.0 mg/Kg/d. Sin importar la reducción en esquema piramidal, pueden observarse exacerbaciones al discontinuar el tratamiento²².

Efectos adversos

Los efectos secundarios a corto y a largo plazo de los esteroides sistémicos están bien documentados. Estos efectos adversos son: hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, gastritis, aumento de peso, la densidad ósea disminuida, supresión adrenal y labilidad emocional. En pacientes pediátricos hay disminución del crecimiento lineal, mientras que pacientes en protocolos a largo plazo pueden necesitar profilaxis con antibióticos para las infecciones oportunistas, suplementos de calcio y vitamina D y vacunas según un programa de refuerzo²².

Monitoreo

Los pacientes con esteroides sistémicos a largo plazo pueden requerir control de presión arterial, exploración oftalmológica, pruebas de supresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, medición de densidad ósea (adultos) y la velocidad de crecimiento (niños)²².

CICLOSPORINA

La ciclosporina (CSA) es un macrólido inmunosupresor que se ha utilizado clásicamente como rescate en el tratamiento de la DA recalcitrante. Actúa inhibiendo la transcripción de interleucina-2 y otras citocinas y evita la activación de los linfocitos T, modulando la respuesta inmune mediada por células²².

Eficacia

La CSA es eficaz en el tratamiento de la DA, se observa una reducción significativa en la actividad de la enfermedad entre las 2 y 6 semanas del inicio del tratamiento. Roekevisch y col., en una revisión sistemática de 34 ensayos aleatorios controlados donde se evalúan 12 tratamientos sistémicos en un total de 1653 pacientes, recomiendan la CSA como terapia de primera línea para su uso a corto plazo²⁴.

Dosis

La dosis de CSA para el tratamiento de la DA varía de 3 a 6 mg/kg/día, estandarizada en 150 a 300 mg/día en adultos²². La dosis inicial y de mantenimiento se debe prescribir tomando en consideración múltiples factores incluyendo la severidad de la enfermedad y comorbilidades. Algunos reportes sugieren que dosis iniciales más altas resultan en un control más rápido de la enfermedad y aunque la dosis inicial de 300 mg/día es más eficaz que 150 mg/día, la dosis de 150 mg sería preferible para iniciar la terapia debido a su excelente tolerabilidad renal. Todas las formulaciones de CSA son efectivas en DA, la formulación en microemulsión ha demostrado mayor rapidez de acción y eficacia relativa en comparación con la formulación convencional. La CSA oral debe ser administrada en dosis divididas dos veces al día e ingeridas a la misma hora del día para máximos beneficios^{22,25,26}.

Efectos adversos

Los efectos adversos potenciales incluyen: infección, nefrotoxicidad, hipertensión, tremor, hipertrichosis, cefalea, hiperplasia gingival y riesgo incrementado de cáncer y linfoma. Estos efectos adversos pueden ocurrir independientemente de la dosis diaria utilizada y son más frecuentes en adultos que en niños^{1,22}.

Consideraciones pediátricas

La CSA es un tratamiento eficaz para la DA en la población pediátrica. Ambos esquemas de dosificación, continuo a largo-plazo (más de 12 meses) e intermitente a corto-plazo (cursos de 3 a 6 meses) son efectivos, aún cuando se recomienda administrar la menor dosis que alcance los resultados deseados^{22,24,25,26}.

AZATIOPRINA

La Azatioprina (AZA) es un análogo de purina que inhibe la producción de ADN, pues afecta preferentemente las células con altas tasas de proliferación, como las células B y células T durante los estados de enfermedad inflamatoria. Aunque está aprobada por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide y la profilaxis de rechazo de trasplante renal, también es usada "off label" para el tratamiento de otros trastornos inflamatorios cutáneos y sistémicos, incluyendo DA²².

Eficacia

AZA es eficaz en el tratamiento de la DA. Meggitt y col., compararon la efectividad de AZA en un ensayo de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo de pacientes con DA moderada a severa. Después de 12 semanas, el grupo tratado con AZA reportó mejoría de su dermatitis en un 37%, en comparación con la mejoría de un 20% de los pacientes con placebo (17% de diferencia; intervalo de confianza 95%, 4.3-29). Estos hallazgos se acompañaron de una reducción significativa del prurito, área afectada, evaluación global y calidad de vida²².

Dosis

El rango de dosis de AZA para el tratamiento de pacientes con DA es variable, de 1 a 3 mg/kg. La dosificación usando el nivel de actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) también puede ser útil. Al alcanzar la mejoría clínica, se debe disminuir o discontinuar la medicación y manejar con terapia tópica y emolientes. Se debe evitar fototerapia por el riesgo de fotocarcinogénesis^{22,27}.

Efectos adversos y monitoreo

Entre los efectos adversos se describen síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, distensión abdominal, anorexia, calambres. Pueden causar insatisfacción e incumplimiento por parte del paciente. Otros efectos secundarios que se han reportado variablemente incluyen: dolor de cabeza, reacciones de hipersensibilidad, elevación de enzimas hepáticas y leucopenia. Los efectos a largo plazo pueden incluir riesgo de

linfoma y cáncer de piel, como se ha descrito en pacientes con trasplante de órganos sólidos, no obstante, ningún caso de linfoma se ha reportado en pacientes dermatológicos²².

El metabolismo de AZA depende del nivel de actividad de la TPMT, por lo que se recomienda realizar la determinación de los niveles de TPMT antes de iniciar el tratamiento. Polimorfismos genéticos en la actividad TPMT están vinculados a la susceptibilidad del paciente a la toxicidad por AZA, siendo el estado homocigoto con disminución o ausencia enzimática el de mayor riesgo de toxicidad. Pruebas de TPMT también pueden incrementar la eficacia previniendo subdosificación en aquellos pacientes que tienen función enzimática elevada. La TPMT es una enzima inducible, se han reportado cambios en los niveles de la enzima en el tiempo. El control hematológico y de transaminasas es esencial durante el tratamiento con AZA, independientemente del estado de la TPMT²².

Consideraciones pediátricas

Se recomienda su uso en niños cuya dermatitis es recalcitrante. No existen datos suficientes para recomendar una dosis óptima, duración del tratamiento, o para predecir la tasa de recaídas después de discontinuar la medicación. Sin embargo, la dosis más común es de 2,5 mg/kg/d, con un máximo de 4 mg/kg/d. Se deben realizar mediciones seriadas de TPMT ya que los niños con mayores niveles de TPMT pueden tener una respuesta subterapéutica, pero pueden tener mayor riesgo de hepatotoxicidad. Del mismo modo, los niños con niveles más bajos de TPMT pueden presentar respuesta clínica en dosis bajas del medicamento pero pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión^{22,28,29,30}.

METOTREXATE

El MTX es un metabolito antifolatos y bloquea la síntesis de DNA, RNA y purinas. Se recomienda como un agente sistémico para el tratamiento de la DA refractaria.

Eficacia

La verdadera eficacia del MTX en el tratamiento de las DA refractarias es desconocida, ya que hay inconsistencia entre los estudios con respecto a los métodos, la dosificación, y la duración de la terapia. Weatherhead y col., realizan un ensayo abierto prospectivo, graduando la dosis de MTX para el tratamiento de la DA de moderada a severa en adultos, demostrando una reducción de la actividad de la enfermedad de 52% de la línea basal (95% intervalo de confianza 45%-60%). El medicamento fue administrado durante 24 semanas y los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas después de la discontinuación del MTX. El MTX fue bien tolerado y los pacientes observaron mejoría en el sueño y disminución del prurito. La actividad de la enfermedad se mantuvo en 34% por debajo de línea de base al final del período de seguimiento³¹. Otro ensayo simple doble ciego por Schram y col., individuos al azar tomaron MTX (10-22.5 mg/sem) o AZA

(1.5-2.5 mg/kg/d) durante un período de 24 semanas. A las 12 semanas de terapia, tanto el grupo de MTX como el grupo AZA tenían mejoría clínica estadísticamente significativa (escalas de severidad 42% y 39%, respectivamente, $P = .52$). No ocurrieron eventos adversos en el estudio, y los medicamentos se consideraron igualmente eficaces en el tratamiento de la DA severa³².

Dosis

El rango de dosis de MTX en pacientes con DA se extrapola de su uso en psoriasis y es entre 7.5 y 25 mg/semanal (0,2 a 0,4 mg/kg), dividiendo la dosificación, cada 12 horas por 3 dosis. El tiempo promedio para maximizar el efecto es de 10 semanas, con mínima a ninguna eficacia adicional después de 12 a 16 semanas²².

Efectos adversos

Los efectos secundarios del MTX incluyen náuseas y otros síntomas gastrointestinales que pueden impedir la administración oral. Tales síntomas suelen disminuir cuando se administra por vía parenteral. Se han descrito efectos adversos severos, incluyendo supresión de médula ósea y fibrosis pulmonar. La fibrosis pulmonar puede ocurrir con el uso a corto o a largo plazo de la medicación, por lo que debe limitar su uso en pacientes con enfermedades pulmonares (p ej., asma, tos crónica). Si se considera MTX en tales pacientes, deben solicitarse pruebas de función pulmonar o evaluación por neumonología antes de iniciar el tratamiento²².

Los suplementos de ácido fólico se recomiendan para todos los pacientes con DA en tratamiento con MTX para reducir la probabilidad de toxicidad hematológica y gastrointestinal. En general, el consenso de expertos sugiere 1 mg/d con una posible escalada hasta 5 mg/d, dependiendo las necesidades médicas del paciente. Los pacientes pueden omitir la suplementación con folato el día de la ingesta del MTX²².

Consideraciones pediátricas

La información disponible del uso y efectos adversos del MTX en la edad pediátrica es extrapolada de su uso en el tratamiento de la psoriasis infantil. Sólo se reporta 1 estudio prospectivo que evalúa la eficacia y seguridad del MTX y la CSA en niños con DA severa, con un inicio de respuesta más lento del MTX en comparación con la CSA luego de 12 semanas de tratamiento, con mayor tiempo sin recaídas luego de discontinuarlo³³.

MOFETIL MICOFENOLATO

El mofetil micofenolato (MMF) es una prodroga del ácido micofenólico, un antimetabolito que inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima crítica en la síntesis de novo de nucleótidos de guanina de linfocitos T y B.

El MMF está aprobado por la FDA únicamente para la profilaxis de rechazo de trasplante de órganos sólidos, sin embargo, se

considera como una terapia alternativa, variable y eficaz en los casos refractarios de DA.

Eficacia

La información sobre el uso MMF para tratar DA es muy variable pero en general se sugiere que MMF es una terapia alternativa para DA refractarias. La eficacia es inconsistente. Heller y col., describieron la experiencia de 14 pacientes pediátricos tratados con MMF por DA severa a dosis de 30 – 50 mg/kg/día. Sólo un paciente no respondió y ocho pacientes tuvieron 90% de mejoría luego de 8-12 semanas de tratamiento³⁴.

En un análisis retrospectivo, Murray y Cohen revisaron a 20 pacientes adultos con DA moderada a severa que fueron tratados con MMF. La mejoría de la enfermedad fue reportada en diecisiete pacientes (85%) a las cuatro semanas de tratamiento. Diez pacientes (50%) se encontraron libres de enfermedad y fueron capaces de suspender la medicación³⁵.

Haeck y col., realizan un ensayo controlado, aleatorio, doble ciego, que compara CSA y MMF como terapia a largo plazo en pacientes adultos con DA severa, demostrando que el MMF es tan efectivo como la CSA como terapia de mantenimiento en pacientes con DA. La respuesta con MMF es retardada y posteriormente mejora al aumentar los niveles de la droga, observando una remisión clínica de duración mayor en comparación con CSA³⁶.

Dosis

No existen datos suficientes para hacer recomendaciones sobre la dosificación óptima de MMF o duración del tratamiento para los pacientes con DA. La dosis varía de 0,5 a 3 g/día. La tasa de recaída después de la suspensión también se desconoce²².

Efectos adversos

MMF generalmente es bien tolerado, los efectos adversos más comunes: náuseas, vómitos y dolor abdominal, sintomatología que puede mejorar si el paciente toma la formulación entérica. Los síntomas gastrointestinales, junto con cefalea y fatiga, no son dependientes de la dosis y no tienden a afectar negativamente el cumplimiento del tratamiento. En raras ocasiones, se han reportado trastornos hematológicos (anemia, leucopenia, trombocitopenia) y síntomas genitourinarios (urgencia, disuria). Existe un riesgo teórico de mayor susceptibilidad a las infecciones virales y bacterianas durante el tratamiento con MMF. Similar a otros fármacos inmunosupresores, también se ha reportado riesgo potencial de malignidad cutánea y linfoma²².

Consideraciones pediátricas

MMF se debe considerar una terapia sistémica alternativa relativamente segura para pacientes pediátricos con DA refractaria. Los pacientes de 2 años y mayores que han sido tratados con MMF como monoterapia para DA severa han tenido buenos resultados y sin secuelas hematológicas, hepáticas o infecciosas. La dosificación sugerida en los niños de 600 a 1200

mg/m². Esto equivale a 40 a 50 mg/kg/d en niños pequeños y 30 a 40 mg/kg/d en adolescentes. No hay perfiles de eficacia o seguridad a largo plazo hasta la fecha, aunque se ha reportado su uso consecutivo en niños hasta 24 meses sin efectos deletéreos^{22,37}.

OMALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti Fc IgE aprobado por la FDA para el tratamiento del asma en mayores de 12 años. Existen datos limitados para determinar la eficacia de omalizumab en el tratamiento de la DA, reportándose casos clínicos exitosos aislados. Heil y col, realizaron un ensayo clínico al azar, doble ciego, controlado con placebo, donde evaluaron parámetros clínicos e inmunológicos de la enfermedad, observando luego de 16 semanas de tratamiento, una llamativa reducción de los niveles de IgE y una mejoría de parámetros inmunológicos e histopatológicos; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros clínicos³⁸. Similares resultados obtuvieron Andrae y Wang en una población pediátrica con cambios significativos en biomarcadores moleculares sin diferencias en la sintomatología³⁹. Se requiere de ensayos clínicos cuidadosamente diseñados para establecer el potencial del omalizumab en el tratamiento de la DA⁴⁰.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Dosis altas de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la DA moderada y severa. Existen reportes limitados del uso de IGIV en el tratamiento de la DA y algunos resultados son inconsistentes.

Los datos iniciales se originan de observaciones de niños con eccemas que recibieron IGIV (dosis 0,4 g/kg/día por 5 días) para el tratamiento de enfermedad de Kawasaki o púrpura trombocitopénica idiopática y presentaron mejoría de los síntomas cutáneos⁴¹. Desafortunadamente, factores tales como las variaciones en las dosis y frecuencia de aplicación, así como la inclusión de niños con inmunodeficiencias coexistentes asociadas con severas manifestaciones cutáneas han confundido subsecuentes estudios. Turner y col, reportan su uso en un estudio retrospectivo de 10 niños con DA severa refractaria a inmunosupresión sistémica y terapia tópica, observando mejoría significativa de la sintomatología, con pocas exacerbaciones relacionadas con infecciones y hospitalizaciones, posterior a dosis mensuales (0,3 – 2 g/kg/día) durante 24 meses, permitiendo la disminución de la terapia sistémica⁴². Noh y col., utilizaron dosis única de 0,5 g/kg en 41 pacientes, observando que el 40% presentó reducción de la sintomatología en más del 20%, sin embargo, el seguimiento de estos pacientes fue limitado⁴³.

Los efectos secundarios suelen ser leves (cefalea, dolor

abdominal, náuseas, vómitos, diarrea), sin embargo, se han descrito importantes efectos secundarios en relación a su poder procoagulante e hipotensor, por lo que estos pacientes deben ser monitorizados. Además, se debe descartar siempre una inmunodeficiencia asociada por el riesgo de reacciones cruzadas⁴³.

INTERFERON GAMMA

El Interferón gamma (IFN- γ) es una citoquina con un rol principal en la cascada del sistema inmune innato y adaptativo, favoreciendo la producción de células natural killer y aumentando la oxidación macrofágica. Se clasifica farmacológicamente como un modificador de la respuesta biológica y está aprobado por la FDA para la enfermedad granulomatosa crónica y osteopetrosis maligna. IFN- γ es variable y moderadamente eficaz para DA severa en los ensayos clínicos, pero puede ser considerado como una terapia alternativa para la DA refractaria en adultos y niños que no han respondido o tienen contraindicaciones para otras terapias sistémicas o fototerapia²².

Eficacia

Existen pocos estudios sobre IFN- γ que demuestren su eficacia en el tratamiento de la DA. Un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, publicado en 1993 comparó 38 pacientes con DA que recibieron inyecciones subcutáneas diarias de IFN- γ , con 40 pacientes que recibieron inyecciones de placebo durante 12 semanas. Se encontró mejoría estadísticamente significativa en pacientes tratados con IFN-G versus placebo en cuanto a eritema (P=.035), excoriaciones y erosiones (P=.045) y conjuntivitis (P <.002). Un estudio realizado por Jang y col., trató 41 pacientes con IFN- γ vía inyección subcutánea 3 veces por semana durante 12 semanas versus 10 pacientes que recibieron inyecciones de placebo. Estos pacientes tratados con IFN- γ también tuvieron mejoría notable en la actividad de la enfermedad clínica en comparación con placebo (P <.05). La eficacia terapéutica de IFN- γ en DA puede estar en parte relacionada con un número disminuido de infiltrado de células inflamatorias CD25(+) y EG2(+)^{44,45}.

Dosificación y la programación

No hay ninguna dosis óptima recomendada de IFN- γ para el tratamiento de la DA. Las dosis para las indicaciones aprobadas por la FDA se basan en el área de superficie corporal, para ambos adultos y niños y generalmente se administran 3 veces por semana²².

Efectos adversos

Se han documentado efectos secundarios constitucionales con su uso (fatiga, fiebre, náuseas, vómitos, mialgia)

Monitoreo

El monitoreo recomendado para quienes toman IFN- γ para la enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis incluye química sanguínea pre-tratamiento (contaje celular completo con diferencial, funcionalismo renal, funcionalismo hepático,

serologías) y análisis de orina, repetido cada 3 meses durante el tratamiento. Seguimiento similar se debe considerar para los pacientes con DA que reciben IFN- γ ²².

Consideraciones pediátricas

No hay ninguna recomendación específica única en la población pediátrica.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA ORALES

Tacrolimus y pimecrolimus están disponible en formulaciones tópicos para el tratamiento de la DA con eficacia demostrada. Tacrolimus está disponible en presentación oral e intravenosa para profilaxis de rechazo de trasplante. Pimecrolimus está disponible actualmente en forma tópica solamente. No existen datos suficientes para recomendar el uso de inhibidores de la calcineurina sistémicos en el manejo de la DA^{46,47}.

OTRAS TERAPIAS SISTÉMICAS

ANTIMICROBIANOS

Debido a una barrera de piel deteriorada, los pacientes con DA están predispuestos a infección secundaria bacteriana y viral, más comúnmente con *Staphylococcus aureus* y HSV. Los antibióticos sistémicos son apropiados y su uso puede ser recomendado en pacientes con evidencia clínica de infección bacteriana en adición a tratamientos para dermatitis atópica (que pueden incluir el uso de CT). Se pueden usar antivirales sistémicos en el tratamiento del eccema herpético. No obstante, no se recomienda el uso rutinario de antibióticos o antivirales en el tratamiento de la DA no infectada²².

Eficacia

Existen numerosos estudios abordando la eficacia de los antibióticos sistémicos para disminuir las tasas de colonización de *S. aureus* en pacientes con DA; Sin embargo, los datos sobre el impacto de este tratamiento sobre los resultados de la DA son limitados. Un análisis de Cochrane de 2010 concluyó que el uso de medicaciones sistémicas antiestafilocócicas y de antibióticos tópicos como terapia para la piel con DA no infectada o colonizada era controvertido. El recuento de colonias es reducido en pacientes con DA tratado con antibióticos tópicos o sistémicos, pero vuelve a niveles previos dentro de días o semanas posterior a la discontinuación de la medicación, por otra parte, los antígenos de estafilococo puede persistir por períodos prolongados después de la erradicación y la eliminación incompleta puede aumentar la resistencia bacteriana a los tratamientos anteriormente susceptibles. Así, se sugiere el uso juicioso de antibióticos, reservado para las infecciones bacterianas francas. El cultivo de piel con perfiles de sensibilidad bacteriana a los antibióticos puede ser apropiada para las infecciones recurrentes o no respondedoras^{19,22}.

El tratamiento del eccema herpético con medicamentos antivirales sistémicos ha alterado significativamente el curso de esta condición, con elevada morbi-mortalidad. El inicio precoz del antiviral permite acortar la duración de los síntomas y estancia hospitalaria.

Dosis

Hay varios antibióticos que tienen propiedades antimicrobianas contra *S. aureus*, con diferentes mecanismos de acción. Del mismo modo, ahora existen múltiples medicamentos antivirales sistémicos para el tratamiento del VHS. La dosificación y la programación deben basarse en perfil farmacológico de cada medicación.

La dosis y los efectos adversos son dependientes de la medicación que se elija y de la historia médica del paciente.

ANTIHIISTAMÍNICOS ORALES

Los antihistamínicos orales se han utilizado en el tratamiento del prurito en pacientes con DA en un esfuerzo para mejorar su calidad de vida, pero no hay pruebas suficientes para recomendar el uso general de los antihistamínicos como parte del tratamiento de la DA. El uso a corto plazo, intermitente, de los antihistamínicos sedantes puede ser beneficioso para el control de la pérdida de sueño secundario al prurito, pero no debe su uso no debe sustituir el manejo de la DA con terapias tópicas²².

Eficacia

Existen numerosos ensayos controlados aleatorios que han examinado si los antihistamínicos sistémicos benefician la DA. Igualmente se han evaluado medicamentos sedativos. La evidencia es mixta. Klein y Clark, revisaron 16 ensayos controlados al azar y concluyeron que los antihistamínicos no-sedativos eran ineficaces en el manejo de la DA, mientras que los sedativos mejoraban la calidad del sueño^{48,49}.

Dosis

La dosis de los antihistamínicos orales se debe basar en el perfil farmacológico individual de cada medicación.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los antihistamínicos sistémicos son conocidos y varían según el medicamento elegido y el historial médico del paciente. Efectos secundarios comunes incluyen la sedación no deseada y síntomas anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, taquicardia). No se requiere seguimiento de laboratorio²².

Consideraciones pediátricas

El uso de sedantes antihistamínicos en niños en edad escolar puede afectar negativamente el desempeño escolar, por lo que debe vigilarse la dosis y el horario de administración.

PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

La utilización de probióticos en pacientes con DA ya establecida no ha demostrado beneficios. Sin embargo, se ha comprobado que la utilización de simbióticos en niños con DA menores de 7 meses en comparación con placebo y tras un año de seguimiento, consigue reducir el riesgo de asma infantil, disminuyendo casi en un 50% la aparición de síntomas. Por otro lado, respecto a su actuación en D, se ha comprobado que no modifica la severidad ni el curso de la enfermedad^{49,50}.

NUEVAS TERAPIAS

En la base de la hipótesis que IL-4 e IL-13 son moduladores clave en DA y que el receptor α IL-4 (IL-4R α) es un receptor que es requisito para la señalización de ambas citoquinas aparece Dupilumab un anticuerpo totalmente humano que inhibe la señalización IL-4 e IL-13, a través del bloqueo del receptor IL-4R α y está siendo probado como una terapia potencial en DA, asma y pólipos nasales, permitiendo evaluar la relación entre los efectos moleculares de una antagonista TH2 y patomecanismos en DA, abriendo la puerta de nuevos paradigmas en DA.^{51,52}

Referencias

- Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104 (1):4-16
- Eichenfeld LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-51
- Eichenfeld LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32
- Msika P, De Beliovsy C, Piccardi N, et al. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol* 2008;25:606-12.
- Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, et al. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007;214:61-7.
- Tan WP, Suresh S, Tey HL, et al. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:109-12.
- Draeos ZD. New treatments for restoring impaired epidermal barrier permeability: skin barrier repair creams. *Clin Dermatol* 2012;30:345-348
- Chiang C, Eichenfeld LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:273-8
- Cheong WK. Gentle cleansing and moisturizing for patients with atopic dermatitis and sensitive skin. *Am J Clin Dermatol* 2009;1:13-7
- Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic *J Am Acad Dermatol* 2012;67:100-6
- Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1076-82
- González-Otero FM, Sáenz AM. Nuevas terapias en dermatitis atópica. *Dermatol Venez* 1998;36:13-18
- González-Otero FM, Sáenz AM. Terapia de "fin de semana" en pacientes adultos con dermatitis atópica severa. *Dermatol Venez* 1997;107-109.
- Long CC, Mills CM, Finley AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998;138:293-6
- Nelson AA, Miller AD, Fleischer AB, et al. How much of a topical agent should be prescribed for children of different sizes? *J Dermatolog Treat* 2006;17:224-8
- Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:516
- Sigurgeirson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial *Pediatrics* 2015;135:597-606
- Jinnestål CL, Belfrage E, Bäck O, et al. Skin barrier correlates with cutaneous *Staphylococcus aureus* colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2014;53:27-33
- Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010;163:12-26
- Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ. Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013;30:308-15
- Huang JT, Abrams M, Tlougan B, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:e808-14.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-49
- Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2015 Feb 26. doi:10.1016/j.ad.2014.12.017.[Epub ahead of print]
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):429-38
- Czech W1, Bräutigam M, Weidinger G, et al. A body-weight-independent dosage regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):653-9
- González F, Donelli E, Sáenz AM. Ciclosporina A en microemulsión oral, en niños con dermatitis atópica severa. *Dermatol Venez* 1997;35:111-114
- Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:839-46.
- Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, et al. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:108-14.
- Slater NA, Morrell DS. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2015;33:289-99.
- Silverberg JI. Atopic dermatitis: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:149-64.
- Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, et al. An open-label, dose ranging study of methotrexate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51
- Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172:351-6.
- Heller M, Shin HT, Orlow SJ. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-32
- Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:23-7
- Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporine A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1074-84.
- Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic

dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol*. 2011 Nov-Dec;28(6):689-94.

38. Heil PM, Maurer D, Klein B, et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:990-8
39. Andrae DA, Wang J. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo – controlled clinical trial. *Pediatrics* 2014;134:S160
40. Stokes JR, Casale TB. The use of anti IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:162-6
41. Kimata H. High dose gammaglobuline treatment for atopic dermatitis *Arch Dis Child* 1994;70:335-6
42. Turner PJ, Kakajos A, Wong LC, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for moderate to severe atopic dermatitis in children: a case series. *Pediatr Dermatol* 2012;29:177-81
43. Jee SJ, Kim JH, Baek HS, et al. Long-term efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for moderate to severe childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:89-95
44. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, et al. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1033-40
45. Chang TT, Stevens SR. Atopic dermatitis: the role of recombinant interferon-gamma therapy. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:175-83
46. Keany TC, Bhutani T, Sivanesan P, et al. Open-label, pilot study examining sequential therapy with oral tacrolimus for severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:636-41
47. Wolff K, Fleming C, Hanifin J, et al. Efficacy and tolerability of three different doses of oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:1296-303
48. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-5
49. Van der Aa LA, Aalderen WM, Heymans HS, et al. Symbiotics prevent asthmatic symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 2011;66:170-7.
50. Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:814-21
51. Noda SJ, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;134:324-36
52. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1293-300



Dermatología Venezolana,
 más de medio siglo
 siendo el órgano oficial
 de divulgación científica
 de la Sociedad Venezolana
 de Dermatología