

Guía clínicas chilenas para el manejo de pacientes con dermatitis atópica

Javier Arellano¹, Nicolas Moya², Trinidad Hasbún³, Nicole Jadue⁴, Patricia Vergara⁵, Guillermo Pino⁶, Ana María Kutz⁷, Alejandra Jaque⁸, Laura Cossio⁹, Marcelo Lefimil¹⁰, Tatiana Riveros¹¹, Daniela Armijo¹², Danae Álvarez¹³, Marlene Waissbluth¹⁴, Johana Roa¹⁵, Ligia Aranibar¹⁶, Camila Downey¹⁷, Grupo de Trabajo de Dermatitis Atópica, Sociedad Chilena de Dermatología.

La dermatitis atópica también conocida como eczema, es una enfermedad inflamatoria de la piel que afecta a un número importante de personas en el mundo entero y que produce una afectación importante de su calidad de vida.

Es una condición compleja de causa multifactorial donde hay varios factores genéticos involucrados, ambientales e inmunológicos. Entender la patogénesis es de suma importancia para la dermatitis atópica y para su manejo por profesionales de la salud.

Esta guía clínica entrega una revisión completa de la dermatitis atópica cubriendo la epidemiología, la etiopatogenia, las características clínicas, el diagnóstico y estrategias de manejo. En términos del tratamiento esta guía discutirá toda la amplia gama de opciones terapéuticas disponibles en nuestro país, donde se incluyen tratamientos tópicos, los medicamentos sistémicos y el manejo no farmacológico. La selección del tratamiento se sugiere guiado de acuerdo a la severidad del cuadro, las características propias del paciente y sus necesidades individuales.

Esta guía clínica servirá como un recurso importante para guiar una decisión clínica y optimizar el cuidado de nuestros pacientes mejorando los resultados y el bienestar de todos aquellos individuos que viven con dermatitis atópica.

EPIDEMIOLOGÍA

La Dermatitis atópica (DA) es una patología inflamatoria crónica, recurrente, que afecta tanto a niños como adultos, (incluyendo adultos mayores). Se caracteriza por presentar prurito, y lesiones en un patrón de distribución característico.

Los pacientes con DA ven su calidad de vida perjudicada, tanto por los síntomas y signos de esta enfermedad como también en la carga de enfermedad, es decir, los costos asociados a esta, directa e indirectamente, que afectan tanto al paciente como a la familia y a los cuidadores que la rodean.

El inicio de la enfermedad es dentro de los primeros 5 años de edad, (80%), donde hay una mayor incidencia entre los 3 a 6 primeros meses de vida. Luego un 60% presenta remisión en adolescencia. En adultos se puede presentar como continuación de la enfermedad desde la infancia, pero también hay reportes de inicio en adultez como de presentación tardía¹.

Es una patología frecuente. Su incidencia en países industrializados se ha incrementado en 2 a 6 veces (desde los años 70s)^{2,3} impactando al 10 a 20% de los niños, y 1 a 7% en adultos^{4,5}.

Se ha demostrado que el eccema atópico se agrupa en familias y cada vez hay más pruebas de que es una afec-

¹Dermatólogo, Universidad de Chile. Msc. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Universidad de Barcelona. Epidemiólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile. Jefe de Dermatología Hospital Clínico San Borja – Arriarán, Santiago, Chile. Profesor Asociado de Dermatología, Universidad de Chile. Coordinador Grupo de Trabajo de Dermatitis Atópica, Sociedad Chilena de Dermatología.

²Dermatólogo, Universidad de Chile. Clínica Dávila, Santiago, Chile. Clínica Indisa, Santiago, Chile. Centro Internacional de Estudios Clínicos, Santiago, Chile.

³Dermatóloga, Universidad de Chile. Clínica Alemana Santiago. Hospital Exequiel González Cortés, Santiago, Chile. International Fellowship en Pediatric Dermatology, Chicago. Profesor Asistente Adjunto, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana.

⁴Dermatóloga e Inmunóloga Clínica, Universidad de Chile. Hospital Militar, Santiago, Chile. Clínica Indisa, Santiago, Chile.

⁵Dermatóloga e Inmunóloga Clínica, Universidad de Chile. Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile.

⁶Dermatólogo, Universidad de Chile. Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile. Docente de Dermatología, Universidad de Concepción.

⁷Dermatóloga, Universidad de Chile. Fellowship Dermatología Pediátrica, Tel Aviv Sourasky Medical Center. Hospital Clínico San Borja – Arriarán, Santiago de Chile. Profesor Asistente de Dermatología, Universidad de Chile.

⁸Dermatóloga, Pontificia Universidad Católica de Chile. Fellowship in Advanced Medical Dermatology, Toronto University. Profesor Clínico Asistente, Departamento Inmunodermatología Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁹Dermatóloga, Pontificia Universidad Católica de Chile. Fellowship Dermatología Pediátrica, Universidad de Montreal. Hospital Sôtero del Río. Instructor Departamento Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

¹⁰Dermatólogo, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja – Arriarán, Santiago, Chile. Clínica Santa María.

¹¹Dermatóloga, Universidad de Chile. Clínica Alemana Santiago, Santiago, Chile. Profesor Asistente Adjunto, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana.

¹²Dermatóloga, Universidad de Chile. Clínica Dermacross, Santiago, Chile.

¹³Dermatóloga y Pediatra, Universidad de Chile. Directora Médica - Clínica Mediskin, Castro, Chile.

¹⁴Dermatóloga y Médica Internista, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja – Arriarán, Santiago de Chile. Instructor de Dermatología, Universidad, Chile.

¹⁵Dermatóloga e Inmunóloga Clínica, Universidad de Chile. Clínica Red Salud Vitacura, Santiago, Chile.

¹⁶Dermatóloga, Universidad de Chile. Dermatología Pediátrica Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna y Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Profesora Asociada de Dermatología, Universidad de Chile.

¹⁷Dermatóloga, Pontificia Universidad Católica de Chile. Msc. En Dermatología Pediátrica Avanzada, Universidad Autónoma de Barcelona. Clínica Alemana Santiago. Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago. Profesora Asistente de Dermatología, Universidad de Chile.

Correspondencia autor: Javier Arellano
Email: javierarlo@uchile.cl

ción precursora en muchas personas que desarrollan problemas alérgicos en otros órganos. (Rinitis, alergia alimentaria)

Estudios demuestran que ha ido aumentando en África, Asia Oriental, Europa Occidental y parte del norte de Europa (Reino Unido)⁶.

Su prevalencia parece variar en todo el mundo, tanto en niños como en adultos y apuntan a una probable importancia de los factores de riesgo ambientales.

Estadísticas extranjeras, como en un estudio en Estados Unidos, muestran que la vida urbana y raza negra se asocian significativamente a una mayor prevalencia de DA. También existe una mayor prevalencia en aquellos lugares que están más expuestos a contaminantes ambientales. Se confirmó lo expuesto en estudios anteriores en Europa que asociaciones demográficas como tener niveles de educación más altos, ingresos familiares más altos y tamaño de familias más pequeños, se asocia a padecer DA.

Ser de raza negra o tener un origen multirracial supone una mayor prevalencia, pero estudios anteriores refieren que podría ser porque consultan más por DA o si es por factores ambientales o genéticos.

Según Sherriff et al 2002, a mayor higiene (frecuencia de lavado y limpieza de manos y cara y limpieza de niños pequeños), habría mayor riesgo de desarrollar DA, a diferencia de niños que poseen exposición a microorganismos en el suelo y vegetación cuando se vivía en áreas agrícolas rurales⁴.

Estudios en adultos, reflejan una prevalencia de alrededor de un 2 a 7%, sin diferencias significativas entre sexos. La prevalencia se mantiene a pesar de la edad⁵.

Lamentablemente no existen estudios de prevalencia en el país. Y todos los estudios realizados presentan sesgos, tanto en la obtención de datos, en aplicar diferentes encuestas, si son validados por médicos, la interpretación del eccema atópico, etc.

REFERENCIAS

1. Bylund S., et al. "Prevalence and incidence of atopic dermatitis: A systematic Review", *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00160.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(suppl 1):8-16.
3. Eichenfield 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(2):338-351.
4. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):67-73. doi: 10.1038/jid.2010.251.
5. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):56-66. doi: 10.1038/jid.2014.325.
6. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, et al. (2012) Investigating International Time Trends in the Incidence and Prevalence of Atopic Eczema 1990–2010: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *PLoS ONE* 7(7): e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803

PATOGENIA

En la patogenia de la DA influyen factores genéticos, alteraciones de la barrera cutánea y factores inmunológicos que interactúan de manera distinta con factores ambientales en cada persona produciendo los diferentes fenotipos y endotipos a lo largo de la vida¹. (FIGURA 1)

Factores Genéticos

Podemos identificar genes que codifican proteínas epidérmicas y estructurales y aquellos relacionados con la inmunidad innata y adaptativa.

La mutación más importante estaría en el gen de la filagrina (FLG). Este gen se codifica en el cromoso-

ma 1q21. Además de esta proteína codifica otras que junto con esta forman parte del llamado complejo de diferenciación epidérmica: loricrina, involucrina, SPRR, proteínas S100 y proteínas de expresión tardía de la envoltura celular.

La filagrina contribuye al citoesqueleto de la queratina actuando como molde para el ensamblaje de la estructura córnea. Su procesamiento adicionalmente produce moléculas parte del factor de humectación natural que ayudan a mantener la hidratación y pH de la piel.

Se han identificado más de 60 mutaciones en este gen y está presente en el 30-50% de pacientes con DA. Las mutaciones también contribuyen al aumento de riesgo de asma y otras alteraciones alérgicas¹⁻⁴.

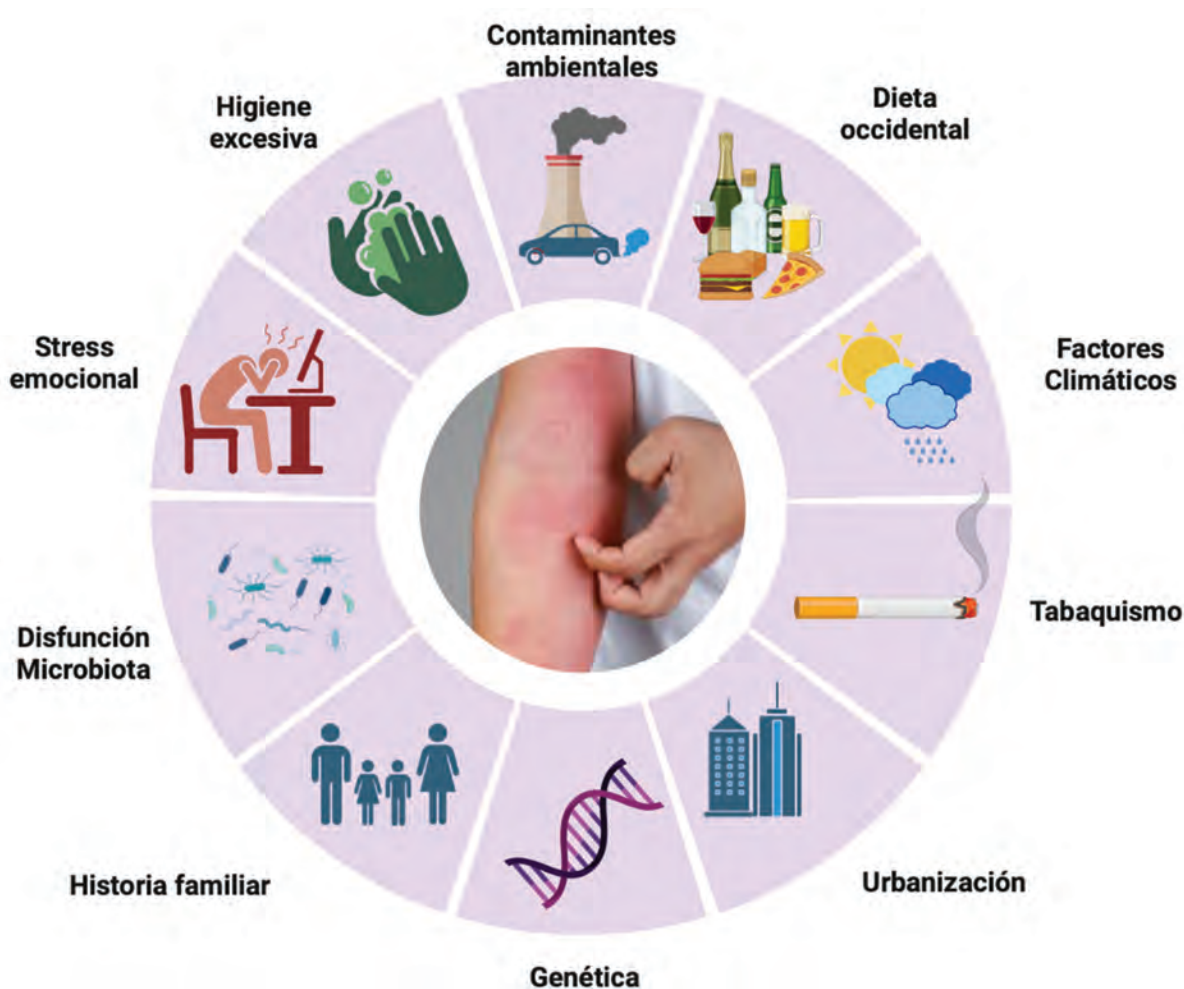


Figura 1
Factores Asociados a Dermatitis Atópica

Alteraciones en la barrera cutánea

La integridad estructural y funcional de la piel es fundamental para evitar la pérdida transepidérmica de agua, exposición a alérgenos, protección contra microorganismos, contra los efectos deletéreos de los rayos UV y contra otros factores que generan estrés oxidativo.

El estrato córneo, capa más superficial de la piel está formado por los corneocitos. Éstos son queratinocitos que han perdido su núcleo, se han tornado planos y en su interior contienen enzimas necesarias para el mantenimiento de la función barrera. En el espacio extracelular se encuentra una matriz lipídica formada

principalmente por ácidos grasos libres, colesterol y ceramidas. Esta forma de organización clásicamente se ha denominado modelo de ladrillos y mortero⁵⁻¹⁰.

Factores inmunológicos

Los principales efectores de la respuesta inmune en la dermatitis atópica son las células T. Dependiendo si se trate de lesiones agudas o crónicas el perfil de linfocitos T helper (Th) y citoquinas involucradas variará. El conocimiento de estos efectores es muy importante ya que ha permitido el desarrollo de diferentes targets terapéuticos.

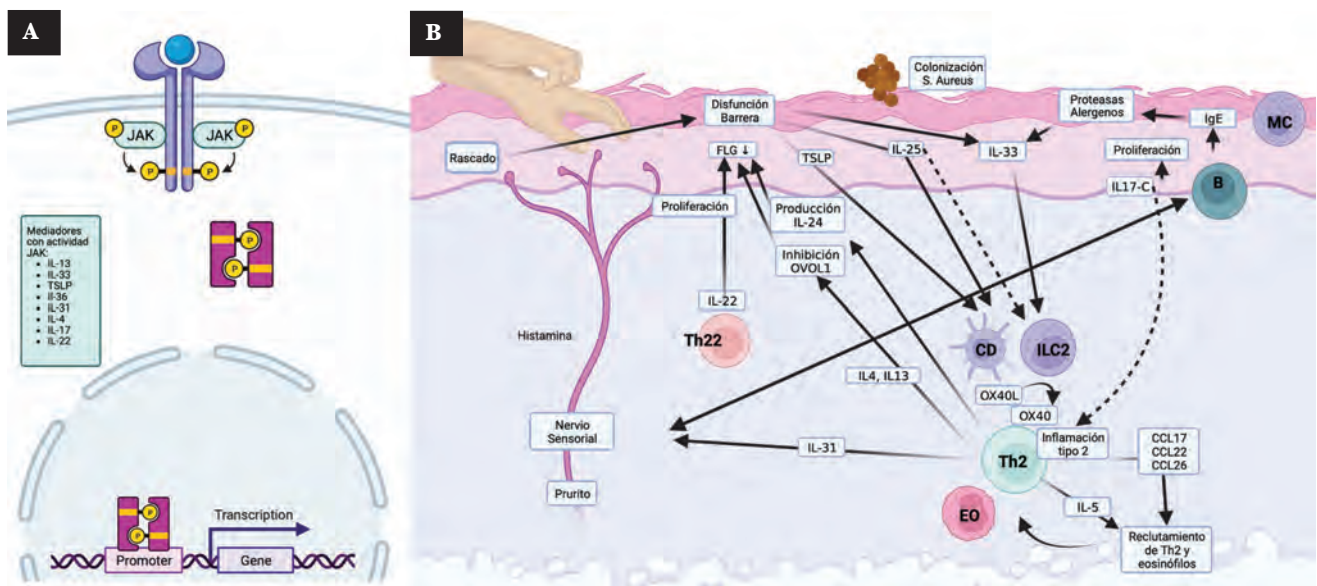


Figura 2

Patogénesis Dermatitis Atópica

2A: Esquema representativo de traducción de señal a través de vía JAK-STAT, y algunas de las citoquinas que utilizan esta vía y que son parte de la interleuquinas implicadas en el desarrollo de dermatitis atópica.

2B: La disfunción de la barrera facilita la producción de citoquinas como TSLP (linfopoyetina tímica estromal), IL-25 e IL-33. Estas citoquinas inducen la respuesta inmune tipo 2, activando las células dendríticas (CD), que expresan OX40L. Muchos alérgenos tienen actividad de proteasa, estos alérgenos ayudan a IL-33 para que active las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2), que también expresan OX40L. Este último inicia la diferenciación de linfocitos T a Th2. IL17-C también está involucrada en la proliferación de queratinocitos, y también es un potente inductor de la inflamación tipo 2. Th2 produce IL-4, IL-13, IL-31 e IL-5. IL4 e IL-13 inhiben la función de barrera mediante “down regulation” de filagrina (FLG) vía IL-24 o inhibiendo la función del gen OVOL1. IL-22 induce proliferación de queratinocitos y “down regulates” FLG. IL-31 estimula los nervios sensoriales y es mediador del prurito, que perpetua la inflamación mediante el rascado y disfunción de la barrera. Esta barrera alterada es susceptible de colonización por Staphylococcus aureus, que empeora la disrupción de la barrera. IL-4 e IL-13 estimulan las células B para producir IgE, que se une a los mastocitos e induce la degranulación después de unirse a los alérgenos, los mastocitos son la fuente más importante de histamina. IL-4 e IL-13 “up regulates” la producción de quemoquinas, estas junto con la IL-5 reclutan Th2 y eosinófilos. Es así como este ciclo se cronifica y perpetua en el tiempo.

La activación del eje Th2 es la vía más importante y es transversal a todos los tipos de DA así como en otras enfermedades atópicas. Las principales interleuquinas efectoras de esta vía son la IL-4, IL-5 y la IL-13.

La IL-4 disminuye la expresión de genes que forman parte del complejo de diferenciación epidérmica y tiene un rol tanto en lesiones agudas como crónicas.

La IL-31 también es producida por las células Th2 y tendría un rol importante en la génesis del prurito, además produce alargamiento y ramificación de fibras nerviosas.

Otros ejes que se activan son en la DA son el Th1 en lesiones crónicas y tanto en lesiones agudas como crónicas los ejes Th22 y Th 17. La principal interleuquina del eje Th22 es la IL-22. En lesiones crónicas la IL-22 contribuye a la hiperplasia epidérmica.

La vía contribuye a disfunción de la barrera. Una de sus principales interleuquinas efectoras es la IL-23.

A nivel intracelular es importante mencionar a la Vía JAK/STAT, una familia de tirosinas quinazas citoplasmáticas que median el efecto de muchas moléculas entre ellas interleuquinas y por este motivo los inhibidores de estas vías en la actualidad son target terapéuticos para el manejo de la DA¹⁰⁻¹⁴. (FIGURA 2)

REFERENCIAS

1. Nedoszytko B., Reszka E., et al . Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis . Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6484
2. Barnes KC. An Update on the Genetics of Atopic Dermatitis: Scratching the Surface in 2009. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(1): 16–31
3. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, et al. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. Immunol Rev.2017; (1): 246-262 6.
4. Gupta J, Johansson E, Bernstein JA, et al. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 676-99
5. Gabsik Y., Kyung Seok J., et al . Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2867
6. Jihyun Kim ., Byung Eui Kim ., Donald Y.M Leung . Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications Allergy Asthma Proc 2019. 40:84–92.
7. Czarnowicki T, Krueger J, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139: 1723-34. 2.
8. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and skin barrier function. Curr Probl Dermatol. 2016; 49: 1-7.
9. Elias P, Wakefield J. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134: 781-91
10. Luger T, Amaga M., et al . Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents . Journal of Dermatological Science 102 (2021) 142–157
11. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(2): 336-49.
12. Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483e94 11
13. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016; 387: 1109–22 14.
14. Fragoulis G., McInnes I., Stiebert S.. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. Rheumatology 2019;58:i43–i54

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

La mayoría de los pacientes atópicos presentan una desregulación en su microbioma cutáneo, caracterizado por una disminución de su flora y sobrecrecimiento de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Esto es particularmente relevante en piel lesional durante brotes agudos, con un retorno a la normalidad de la biodiversidad una vez que se ha comenzado el tratamiento¹.

Un metaanálisis observacional mostró que hasta un 75% de los pacientes atópicos portan *S. aureus* en piel lesional (95% CI 66-74) y un 39% en piel no lesional (95% CI 31-47) o piel control sana². La importancia radica en que la densidad de *S. aureus* en piel lesional y perilesional se asocian fuertemente a la severidad de la dermatitis atópica^{3,4}.

S. aureus posee múltiples proteínas virulentas, incluidas proteínas que se unen a la fibronectina, proteínas pro inflamatorias, toxinas, enterotoxinas y proteasas, todas las cuales influyen en la patogenia de la dermatitis atópica y en la intensidad de los síntomas. La toxina-1 (TSST-1) y otras enterotoxinas actúan como superantígenos que se unen al complejo de histocompatibilidad mayor de clase II de la superficie de las células presentadoras de antígenos a las células T y también directamente a sus receptores, resultando en una producción excesiva de citoquinas⁵.

La evidencia acumulada sugiere que la eliminación de *S. aureus* a través de terapias dirigidas o a través de la modificación de la flora comensal, presentan una prometedora área de exploración en la prevención o tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, hasta la fecha no ha habido ningún estudio que haya evaluado la efectividad del uso rutinario de antibióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica y los resultados hasta el minuto no favorecen la administración de antibióticos para tratar la dermatitis atópica en ausencia de infección⁶.

Con respecto al eczema con signos de infección, el eczema debe ser tratado con emolientes y corticoides tópicos, independiente del uso de antibióticos. Debido a la colonización universal de *S. aureus* en pacientes con dermatitis atópica, los cultivos de rutina no son recomendados de entrada. Sin embargo, cultivos nasales

y lesionales podrían ser útiles en infecciones recurrentes, infecciones que no responden a tratamiento o donde haya sospecha de resistencia o la presencia de organismos inusuales⁷.

Debido a limitaciones en el diseño de los estudios, muestras pequeñas y la falta de descripción de la severidad basal, la evidencia es aún insuficiente con respecto a los efectos en el uso de terapia anti estafilocócica como antibióticos orales, combinación de corticoides y antibióticos tópicos o los baños con cloro en pacientes con eczema sobreinfectado. Por el contrario, podrían promover resistencia bacteriana⁸. Si se decide no utilizar terapia antibacteriana en aquellos pacientes con eczema sobreinfectado que se ven en buen estado general, se debe educar acerca de la importancia de reconsultar en caso de que el eczema empeore, aparezca fiebre o compromiso del estado general. En este caso debieran además tomarse cultivos de lesiones⁷.

En el caso que el eczema sea recurrente, considerar cultivos nasales para eventual descolonización con mupirocina 2% ungüento nasal, 2 veces al día por 5 a 10 días, baños diarios con solución de clorhexidina 2-4% por 5 a 14 días o baños con cloro diluido dos veces por semana por unos 3 meses^{9,10}.

Si se decide utilizar antibióticos tópicos para eczemas sobreinfectados localizados, se sugiere utilizar mupirocina 2% dos veces al día por una a dos semanas. Con respecto a los antibióticos orales, se aconseja la utilización de cefalosporinas o penicilinas penicilasa resistente¹¹. En aquellos pacientes con signos de celulitis, inmunosupresión, mal estado general o fiebre, utilizar antibióticos según antibiograma⁷.

Los pacientes y sus familiares deben de estar informados acerca de cómo reconocer signos de infección de su eczema, como aumento del exudado, pústulas, costras, empeoramiento súbito del eczema, fiebre o compromiso del estado general. También deben saber que los tópicos debieran de ser cambiados ya que al estar abiertos pueden ser contaminados por los microorganismos y ser fuente permanente de infección.

REFERENCIAS

1. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD; NISC Comparative Sequence Program; Murray PR, Turner ML, Segre JA. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012 May;22(5):850-9.
2. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016 Oct;175(4):687-95.
3. Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, Violdé C, Schmitt AM, Serre G, Simon M, Paul CF. *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1272-1274.e3.
4. Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, Rafaels N, David G, Hanifin J, Taylor P, Boguniewicz M, Yoshida T, De Benedetto A, Barnes KC, Leung DYM, Beck LA. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol.* 2018 Oct;138(10):2224-2233.
5. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol.* 2018 Jun;26(6):484-497.
6. Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E, Butler CC, Hood K, Shepherd V, Marwick CA, Huang C, Longo M, Wootton M, Sullivan F; CREAM Trial Management Group. Oral and Topical Antibiotics for Clinically Infected Eczema in Children: A Pragmatic Randomized Controlled Trial in Ambulatory Care. *Ann Fam Med.* 2017 Mar;15(2):124-130.
7. Overview: Secondary bacterial infection of eczema and other common skin conditions: Antimicrobial prescribing: Guidance (no date) NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng190> (Accessed: 16 May 2023).
8. George SMC, Karanovic S, Harrison DA, Rani A, Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD003871.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18.
10. Creech CB, Al-Zubeidi DN, Fritz SA. Prevention of Recurrent Staphylococcal Skin Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Sep;29(3):429-64.
11. Ring J, Alomar A, Bieber T. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Aug;26(8):1045-60.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Clínica

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria pruriginosa, de curso crónico, con múltiples remisiones y exacerbaciones a lo largo de su historia natural. Representa el primer escalón de la marcha atópica, que puede llevar al posterior desarrollo de alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma^{1,2}.

Los signos clínicos cardinales de la DA incluyen, xerosis, prurito, lesiones eccematosas (de morfología y distribución características dependiendo de la edad del paciente), e historia personal o familiar de atopia¹⁻¹¹.

Xerosis se define como una piel persistentemente seca, con descamación fina generalizada, representando un signo clínico base para el diagnóstico de DA, que se observa casi en el 100% de los pacientes¹.

El Prurito es el síntoma cardinal y más importante de la DA. Tiende a aumentar con el sudor, el estrés, la humedad y con el uso de ciertas prendas, como la lana. El intenso prurito lleva al grataje y a las excoriaciones que exacerban la inflamación, iniciando un círculo vicioso de prurito – grataje – excoriación – inflamación – prurito. El grataje crónico produce engrosamiento y liquenificación de la piel y puede llevar a la aparición de lesiones tipo prurigo nodular. El prurito puede afectar profundamente la calidad de vida del paciente y sus cuidadores, y provocar graves alteraciones en el sueño^{1,2,11}.

El eccema representa un patrón de respuesta inflamatoria no específica de DA. Corresponde a las lesiones inflamatorias agudas, que se describen como placas eritematosas que evolucionan con aparición de vesículas de contenido seroso, que se rompen generando rezumación, luego se forman las costras que descaman en forma de escamas gruesas. Estas lesiones frecuentemente se sobre infectan, principalmente con *Staphylococcus aureus*.

Eritema, exudación, presencia de costras, liquenificación y excoriación caracterizan a las lesiones. Clásicamente se observan placas eccematosas mal delimitadas cuya presentación varía dependiendo de la edad, la raza, la fase de la enfermedad (aguda, subaguda o crónica) y la localización geográfica. El compromiso cutáneo varía de leve y localizado, a severo y generalizado^{1,2,5,7,9,11}.

Se han descrito tres fases distintivas relacionadas con la edad: infantil precoz, infantil tardía, y adulta; que usualmente definen la distribución de las lesiones^{1,6,7,11}.

La etapa infantil precoz comienza entre los 2 y 6 meses de vida, y se caracteriza por presentar lesiones eccematosas agudas con eritema, pápulas, vesículas, rezumación, formación de costras, descamación y prurito. Las lesiones se localizan en cuero cabelludo, mejillas y frente, extendiéndose progresivamente al tronco y superficie extensora de extremidades. Generalmente respetan el triángulo nasolabial y la zona del pañal. Pueden aparecer lesiones en rodillas luego del inicio del gateo.

La etapa infantil tardía comienza en edad preescolar o escolar y se caracteriza por presentar lesiones que tienden a la liquenificación, con posteriores cambios pigmentarios, localizadas principalmente en pliegues, como fosas cubitales y poplíteas. También se pueden observar lesiones muñecas, tobillos, zona perioral y cuello.

La etapa del adulto comienza con el desarrollo puberal y se caracteriza por presentar lesiones que comprometen cara (zona periocular y perioral), dorso de pies, manos y espalda alta.

Las exacerbaciones generalmente comienzan como aumento del prurito sin lesiones visibles, seguido se eritema, pápulas e infiltración⁹. Las exacerbaciones pueden ser gatilladas por múltiples factores desencadenantes, entre ellos, infecciones virales, alérgenos presentes en algunas comidas, cosméticos, fragancias, climas extremos, y alérgenos ambientales (ácaros, pólenes, caspa de animales, humo).

Las lesiones se resuelven dejando áreas de hipopigmentación o hiperpigmentación post inflamatoria, que se observan con mayor frecuencia en pacientes de fototipos más oscuros^{1,4,5,7,11}.

Existen una serie de signos cutáneos que se pueden observar en pacientes con DA, y que de estar presentes nos orientan en el diagnóstico^{1,5,11}. Entre estos se incluye: (Tabla1)

Al comparar estudios sobre diferencias clínicas en niños y adultos con DA, los estudios pediátricos reportaron mayor prevalencia de dermatitis en párpados, zona auricular, y cara ventral de muñecas, eccema exudativo, y edad de comienzo precoz (menor de 2 años). Al contrario, estudios en población adulta re-

Tabla 1

- Eccema palmo plantar (engrosamiento y sequedad de palmas y plantas. Hay un tipo de eccema característico de los pacientes atópicos, llamado Dermatitis Plantar Juvenil, que se presenta como placas descamativas intensamente eritematosas y a veces con fisuras, en las plantas de ambos pies respetando los pliegues interdigitales).
- Queratosis pilar (hiperqueratosis folicular por formación de tapones córneos en las aperturas foliculares, en mejillas, glúteos y cara externa de brazos o muslos).
- Hiperlinealidad palmar (aumento de líneas de palmas).
- Pliegue de Dennie Morgan (pliegue profundo, simple o doble, simétrico, en párpados inferiores, que puede asociarse o no a dermatitis y oscurecimiento de parado inferior), Liquenificación (engrosamiento y aumento del reticulado de la piel, en zonas de mayor grataje).
- Pitiriasis alba (placas hipomelanóticas con descamación fina, que se hacen más notorias tras exposición solar).
- Eccema numular (placas eccematosas, de forma redondeada, como una moneda, bien delimitadas, en número variable, distribuidas por toda la superficie corporal).
- Fisura infra-retroauricular y perinasal.
- Dermatitis perioral (labios secos y descamativos, principalmente durante el invierno, asociado a descamación fina de la zona perioral. Empeora por la humidificación de los labios con saliva y al tratar de desprender las escamas adherentes).
- Eccema del pezón (lesiones eccematosas agudas en pezón, areola y región periareolar, con prurito intenso de evolución crónica).
- Prurigo nodular (pápulas y nódulos costrosos muy pruriginosos, frecuentemente en la cara anterior de las piernas o en otras zonas, secundario a grataje crónico intenso).
- En casos más severos pueden encontrarse adenopatías, en especial asociadas a infecciones.
- Pitts o distrofia ungueal (pueden ocurrir en casos de afectación de dedos, por compromiso de matriz ungueal secundario a inflamación).
- Dermografismo blanco.
- Liquen espinuloso (agrupación de múltiples pequeñas pápulas, descamativas, hipopigmentadas o color piel).
- Manifestaciones oculares (queratoconjuntivitis alérgica, catarata subcapsular anterior, queratocono).

portaron una mayor prevalencia de liquenificación, eritrodermia, mayor influencia de emociones y/o factores ambientales en el curso de la enfermedad, ictiosis, hiperlinealidad palmar, dermatitis de manos y pies, dishidrosis, eccema del pezón, prurigo nodular, y lesiones papulares liquenoides^{4,5,8}.

Pacientes afroamericanos tienden a presentar lesiones más papulares o foliculares^{1,2,7,10}, pacientes asiáticos tienden a tener lesiones numulares bien circunscritas y liquenificación^{2,7,10}.

Los hallazgos histopatológicos en DA son poco específicos, por lo que no se solicita una biopsia de piel de forma rutinaria; sin embargo, podría ser de utilidad ante duda diagnóstica y para ayudar a descartar diagnósticos diferenciales⁹.

Los pacientes atópicos tienen mayor predisposición a infecciones, debido a la alteración de barrera cutánea y de la inmunidad, y a la mayor colonización por *Staphylococcus aureus* (SA)^{1,11}. La infección por SA varía clínicamente desde formas localizadas (costras mielécricas, rezumación, abscesos) hasta complicaciones sistémicas como sepsis, endocarditis u osteomielitis (1). También presentan con mayor frecuencia infecciones virales como molusco contagioso, verrugas vulgares y virus herpes simplex, este último pudiendo presentarse de forma más agresiva y diseminada, en un cuadro llamado Eczema herpeticum (erupción variceliforme de Kaposi)¹, caracterizado por la aparición de múltiples vesículo pústulas umbilicadas, erosiones pequeñas y costras hemorrágicas crateriformes agrupadas, en zonas eccematosas. Puede acompañarse de prurito severo, dolor, y compromiso sistémico, requiriendo hospitalización en algunos casos^{1,11}.

Otras complicaciones no infecciosas incluyen:

- Edema: Clínicamente se observa cómo zonas pálidas muy pruriginosas y excoariadas, que se pigmentan en etapas crónicas.
- Eritrodermia: pacientes con DA pueden exacerbarse por diversos gatillantes (infecciones, alérgenos, irritantes) hasta comprometer gran parte de la superficie cutánea, con eritema intenso, descamación y alteración de la termorregulación¹¹.

La presencia de eccema crónico y recurrente, prurito severo, complicaciones dermatológicas propias de la enfermedad, y condiciones médicas asociadas, llevan a una afectación y disminución importante en la calidad de vida de estos pacientes y de sus familias. Estos síntomas resultan en alteraciones del sueño, y menor productividad en el trabajo o colegio, con efectos negativos en su vida emocional y social¹¹.

Anexo 1

Criterios Diagnósticos de Dermatitis Atópica, Hanifin y Rajka (1980)

Criterios mayores (debe tener 3)

- Prurito
- Morfología y distribución típica de las lesiones:
 - Lactantes: facial y superficies extensoras.
 - Adultos: liquenificación flexural.
- Dermatitis crónica o recidivante
- Antecedentes personales o familiares de atopia

Criterios Menores (debe tener 3)

- Xerosis
- Ictiosis vulgar
- Queratosis pilar
- Hiperlinealidad palmar
- Test de reactividad cutánea Tipo I positiva
- IgE sérica elevada
- Inicio precoz de la enfermedad
- Tendencia a infecciones cutáneas
- Defecto de la inmunidad celular
- Dermatitis de manos y pies
- Eccema del pezón
- Queilitis
- Alteraciones oculares: conjuntivitis, queratocono, catarata subcapsular anterior, oscurecimiento orbitario (ojeras)
- Pliegue Dennie Morgan
- Eritema y palidez facial
- Pitiriasis alba
- Pliegues cervicales anteriores
- Prurito al sudar
- Intolerancia a la lana y a los solventes de lípidos
- Acentuación perifolicular
- Intolerancia alimentaria
- Curso de la enfermedad influenciada por factores ambientales / emocionales
- Dermografismo blanco lesional y no lesional/ blanqueamiento retardado.

Diagnóstico

El diagnóstico de la DA es clínico, y está basado en la historia y presencia de xerosis, prurito, una morfología y distribución típica de las lesiones cutáneas, e historia personal o familiar de atopia^{1,3,7,8,9,10,11}. Actualmente no existe ningún marcador de laboratorio específico, recomendado para diagnóstico ni evaluación de severidad de la enfermedad^{3,9,10}.

En las últimas décadas, varios grupos han creado diversos sets de criterios para ayudar en el diagnóstico. Uno de los primeros y más reconocidos fue creado en 1980 por Hanifin y Rajka^{3,7,8,9,10,11} (Anexo 1). Esta primera lista de criterios ha sido validada por diversos estudios, pero tiene como inconveniente ser muy larga y difícil de implementar en la práctica clínica diaria, siendo utilizada con mayor frecuencia en estudios clínicos. Se requiere de 3 criterios mayores y al menos 3 criterios menores para cumplir el diagnóstico^{3,7}.

En 1994 el grupo de trabajo del Reino Unido, modificó los criterios de Hanifin y Rajka, a un grupo de criterios más acotados, menos invasivos (no requieren estudio de laboratorio), y fáciles de implementar en la práctica clínica diaria (inclusive por médicos no dermatólogos), y en ambiente hospitalario; pero que sin embargo no pueden ser aplicados en niños muy pequeños (menores de 2 años). Consisten en 1 criterio mandatorio y otros 5 criterios mayores, de los cuales al menos 3 deben estar presentes para establecer el diagnóstico^{3,8,9,10} (Anexo 2).

Anexo 2

Criterios diagnósticos del Reino Unido (Williams y cols. 1994)

1. PRURITO (criterio mandatorio)

2. Además de 3 o más de los siguientes:

- Historia de compromiso flexural (codos, huecos poplíteos, tobillos, cuello) y compromiso de mejillas en niños menores de 10 años.
- Historia personal de asma o fiebre del heno. Familiar de primer grado con historia de atopia en niños menores de 4 años.
- Historia de piel seca generalizada.
- Comienzo de la erupción antes de los 2 años (no aplicable en menores de 4 años)
- Compromiso flexural visible. Compromiso de mejillas, frente o zonas extensoras en menores de 4 años.

Anexo 3

Características esenciales: deben estar presentes

- Prurito
- Eccema (agudo, subagudo, crónico)
 - Morfología y patrón específico de lesiones según edad *
 - Crónico o recurrente

Patrones:

- *Compromiso facial, cervical, y superficie extensora de extremidades en lactantes y niños*
- *Lesiones flexurales actuales o previas en cualquier grupo etario*
- *Ausencia de afectación de regiones inguinal y axilar*

Características importantes: presentes en la mayoría de los casos, apoyan el diagnóstico

- Edad de inicio precoz
- Xerosis
- Atopia
 - Historia personal o familiar
 - Reactividad a inmunoglobulina E

Características asociadas: ayudan a sugerir el diagnóstico de DA, pero son poco específicas para definir o detectar DA en estudios epidemiológicos y de investigación

- Respuestas vasculares atípicas (dermografismo blanco, blanqueamiento retardado, palidez facial)
- Queratosis pilar/pitiriasis alba/hiperlinealidad palmar/ictiosis
- Cambios oculares/periorbitarios
- Acentuación perifolicular/liquenificación/lesiones de prurigo
- Otros hallazgos regionales (cambios periorales/lesiones periauriculares)

Condiciones excluyentes: el diagnóstico de DA depende de la exclusión de otras condiciones, tales como:

- Escabiosis
- Dermatitis Seborreica
- Dermatitis de contacto (irritativa o alérgica)
- Ictiosis
- Linfoma T cutáneo
- Psoriasis
- Dermatitis fotosensibles
- Inmunodeficiencias
- Otras causas de Eritrodermia

El año 2003, la Academia Americana de Dermatología realizó una conferencia consenso, en donde se propusieron nuevos criterios diagnósticos, basados en los criterios originales de Hanifin y Rajka, pero más aplicables a la práctica clínica diaria y a todos los grupos etarios (lactantes, niños y adultos) (3). Estos incluyen características esenciales, características importantes, características asociadas y condiciones excluyentes (Anexo 3). Fueron publicados por la Academia Americana de dermatología en las Guías para el cuidado y manejo de Dermatitis Atópica el año 2014^{3,8,11}.

Como grupo de trabajo de Dermatitis atópica, proponemos utilizar los criterios diagnósticos publicados por la Academia Americana de dermatología (Anexo 3) como guía en la práctica clínica diaria.

REFERENCIAS

1. Waldman A, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok J, Eichenfield L. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev.* 2018 Apr;39(4):180-193.
2. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon H-U. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019 Feb;178(3):207-218.
3. Eichenfield L, Tom W, Chamblin S, Feldman S, Hanifin J, Simpson E, Berger T, Berg-man J et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):338-51
4. Vakharia P, Silverberg J. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Dec;20(6):771-779.
5. Yew Y, Thyssen J, Silverberg J. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):390-401.
6. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebinara T, Katayama I, Sacki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020 Jul;69(3):356-369.
7. Silverberg N. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* Jul-Aug 2017;35(4):354-359.
8. Reynolds M, Gorelick J, Bruno M. Atopic Dermatitis: A Review of Current Diagnostic Criteria and a Proposed Update to Management. *J Drugs Dermatol.* 2020 Mar 1;19(3):244-248.
9. Wollenberg A, Chisten-Zach S, Taieb A, Paul C, Thyssen J.P, Bruin-Weller M. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Dec 2020;34(12):2717-2744.
10. Paras P Vakharia, Rishi Chopra, Jonathan I Silverberg. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol.* Feb 2018 ;19(1):15-22.
11. Sonja Ständer. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1136-1143.

CLINIMETRÍA EN DA

En la actualidad hay descritas más de 60 escalas de medición de severidad en dermatitis atópica (DA) y al menos 28 de calidad de vida, no existiendo hasta ahora una escala Gold estándar. Las mediciones pueden ser objetivas, cuando un experto en salud analiza los signos clínicos y subjetivas cuando tienen relación con los síntomas que genera esta enfermedad y situaciones que afectan la vida diaria de los pacientes, siendo relatadas por ellos mismos. Cada una de las escalas tiene marcadores de medición específicos, ya sea objetivos, subjetivos o ambas y generalmente son aplicados en forma complementaria en los estudios clínicos lo que permite una visión más global y verdadera de la severidad del paciente con DA¹. Estas han sido aplicadas principalmente para estudios clínicos pero cada día se está incentivando, además, su uso en la práctica clínica logrando así una evaluación más objetiva, lo que implica mejorar la toma de decisiones en cuanto a la mejor alternativa de tratamiento, el seguimiento y la evaluación de la respuesta clínica a los fármacos conocidos y a los emergentes. Sin olvidar otros aspectos clínicos no incluidos en las escalas y que son necesarios en la toma de decisiones terapéuticas como la recurrencia o persistencia de la enfermedad, la localización de las lesiones (zonas altamente visibles o importantes funcionalmente), así como el oficio y/o profesión del paciente afectado.

HOME (Harmonising Outcome Measures for Eczema) es el grupo dedicado al análisis de resultados de las escalas para determinar su validez^{2,3}, sensibilidad y reproducibilidad⁴. En cuanto a las escalas más utilizadas son la EASI o eczema Area and Severity Index (escala objetiva), Scoring Atopic Dermatitis o SCORAD (escala objetiva y que incluye síntomas del paciente) y la IGA o Investigator Global Assessment (escala objetiva) y la Dermatology Life Quality Index o DLQI que corresponde a una escala completamente subjetiva que puede o no correlacionarse con los grados de severidad obtenidos en escalas objetivas⁵. La SCORAD y EASI son las más validadas por HOME. La medición de superficie corporal (BSA) es utilizada generalmente en la práctica clínica actual ya que es una herramienta rápida de medir, muy conocida por todos y que se correlaciona bien con el grado de severidad determinado por otras escalas⁵, considerando severo un BSA superior a un 10%, pero recordando que lo ideal es el uso de escalas complementario para mejorar la interpretación de los resultados.

Lo importante es saber que la DA afecta distintos dominios de la vida de nuestros pacientes y cada uno de esos dominios por sí solo puede ser suficiente para categorizar la severidad de un paciente atópico y definir la alternativa de terapia más acorde a la gravedad. (FIGURA 3)

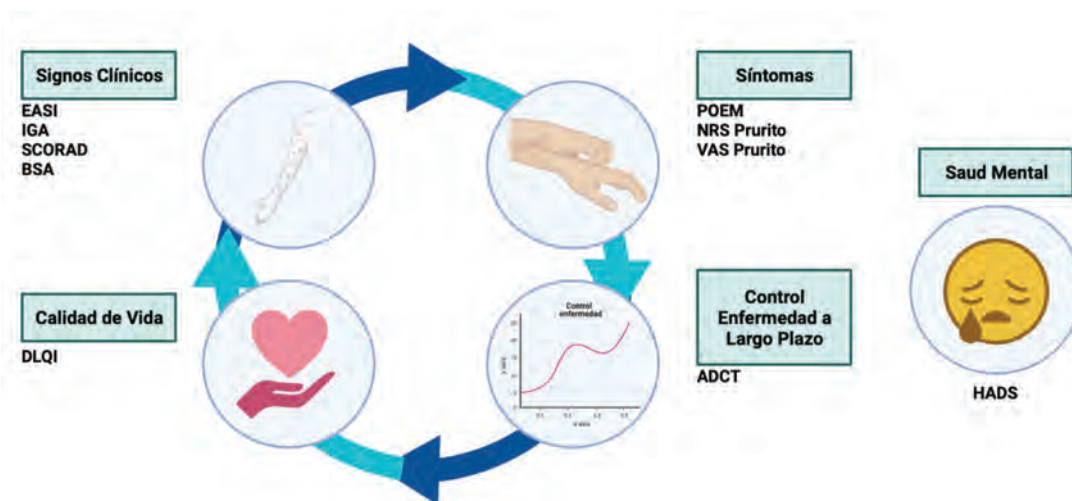


Figura 3

Diferentes dominios de afectación de la Dermatitis Atópica y Distintas herramientas clínicas que miden estos distintos aspectos.

Pie de Imagen: EASI: Eczema Area and Severity Index, IGA: Investigator Global Assessment, SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis, BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index, POEM: Patient Oriented Eczema Measure, NRS: Numerical Rating Scale, VAS: Visual Analogue Scale, ADCT: Atopic Dermatitis Control Tool, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

REFERENCIAS

1. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol*. 2018 Sep-Oct;36(5):606-615. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.012.
2. Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, Schram M, Allsopp R, Aoki V, Apfelbacher C, Bruijnzeel-Koomen C, Bruin-Weller M, Charman C, Cohen A, Dohil M, Flohr C, Furue M, Gieler U, Hooft L, Humphreys R, Ishii HA, Katayama I, Kouwenhoven W, Langan S, Lewis-Jones S, Merhand S, Murota H, Murrell DF, Nankervis H, Ohya Y, Oranje A, Otsuka H, Paul C, Rosenbluth Y, Saeki H, Schuttelaar ML, Stalder JF, Svensson A, Takaoka R, Wahlgren CF, Weidinger S, Wollenberg A, Williams H. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy*. 2012 Sep;67(9):1111-7.
3. Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, Fuxench ZC, Simpson EL. Validation of five patient-reported outcomes for atopic dermatitis severity in adults. *Br J Dermatol*. 2020 Jan;182(1):104-111.
4. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018 Nov/Dec;22(1_suppl):10S-16S.
5. Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1999 Feb;140(2):268-72.

PREVENCIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Las investigaciones realizadas durante las últimas décadas han evidenciado que son escasas las intervenciones simples y seguras realmente efectivas a nivel poblacional, con algunas excepciones¹.

Los probióticos han demostrado beneficios discretos pero sólidos y consistentes, con un buen perfil de seguridad cuando han sido testados en diferentes poblaciones alrededor del mundo. Considerando esto, el panel de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que existe un probable beneficio neto en el uso de probióticos, resultando primarios en la prevención de DA. Por lo tanto, en sus guías sugieren el uso de probióticos en los siguientes casos: mujeres embarazadas con alto riesgo de tener un hijo alérgico, mujeres en lactancia con infantes con alto riesgo de desarrollar alergia y a los infantes con alto riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas².

La suplementación con probióticos altera el ambiente intestinal, incluyendo la modulación de la composición de la microbiota intestinal, previniendo la colonización con patógenos, afectando el metabolismo bacteriano y restaurando el balance inmunológico. Estos efectos contribuirían a disminuir la inflamación y contribuirían a la mejoría de las manifestaciones clínicas en dermatitis atópica. No obstante, para manipular con precisión la microbiota intestinal logrando atenuar las manifestaciones clínicas en dermatitis atópica, aún es necesario elucidar el mecanismo exacto de interacción entre probióticos, microbiota intestinal y piel³.

Si bien existe evidencia que ha demostrado que la mejora en la barrera cutánea es una buena estrategia para la prevención de dermatitis atópica⁴, estudios más recientes, especialmente el último metaanálisis publicado en Marzo 2021, concluye que el uso de emolientes durante el primer año de vida probablemente no son efectivos para la prevención de eccema y que eventualmente aumentan el riesgo de infecciones^{5,6}. No obstante, son necesarios mayores estudios para entender si las diferentes aproximaciones podrían efectivamente aumentar o prevenir el eccema a largo plazo⁵. Por otro lado, una revisión sistemática realizada el año 2017⁷ por el grupo Cochrane de-

mostró que el uso de emolientes/humectantes podría disminuir la incidencia de exacerbaciones y la cantidad de corticoide tópico utilizado en ellas. Deben ser aplicados al menos 2 veces por día e inmediatamente después del baño, en una cantidad mínima de 250 g por semana para adultos.

Es probable que surja mayor evidencia que compruebe que la mejora en la barrera cutánea desde otro punto de vista es una importante medida de prevención. El resumen completo de las revisiones sistemáticas de la epidemiología de las enfermedades alérgicas conducido por Genuniet et al⁸, que considera todos los factores del “exposoma” para dermatitis atópica, sugiere la exploración de sustancias benéficas más que sólo evitar los elementos dañinos⁹. Dada la relación inversa entre exposición microbiana y sensibilización alérgica, los productos que apaguen la respuesta inmune disfuncional deben ser aún explorados¹⁰. El ambiente fetal puede ser un mejor lugar para focalizar los futuros estudios utilizando IPD (individual patient data) metanálisis, lo cual podría ayudar a conectar el puente entre recomendaciones cautelosas y su implementación, con el objetivo de beneficiar a futuras generaciones de niños destinados a una vida con dermatitis atópica¹¹.

REFERENCIAS

1. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, Björkstén B, Bråbäck L, Brunekreef B, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 141–147.e144.
2. Williams HC, Chalmers J. Prevention of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jun 9;100(12):adv00166. doi: 10.2340/00015555-3516
3. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol.* 2021 Jul 14;12:720393. doi: 10.3389/fimmu.2021.720393. eCollection 2021
4. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):818–23. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
5. Kelleher MM, Cro S, Van Vogt E, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Ove Skjerven H, Reh binder EM, Lowe A, Dissanayake E, Shimojo N, Yonezawa K, Ohya Y, Yamamoto-Hanada K, Morita K, Cork M, Cooke A, Simpson EL, McClanahan D, Weidinger S, Schmitt J, Axon E, Tran L, Surber C, Askie LM, Duley L, Chalmers JR, Williams HC, Boyle RJ. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy: A cochrane systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2021 Mar;51(3):402-418. doi: 10.1111/cea.13847. Epub 2021 Feb 25.
6. Skjerven HO, Reh binder EM, Vettukattil R, LeBlanc M, Granum B, Haugen G, Hedlin G, Landrø L, Marsland BJ, Rudi K, Sjøberg KD, Söderhäll C, Staff AC, Carlsen KH, Asarnoj A, Bains KES, Carlsen OCL, Endre KMA, Granlund PA, Hermansen JU, Gudmundsdóttir HK, Hilde K, Håland G, Kreyberg I, Olsen IC, Mägi CO, Nordhagen LS, Saunders CM, Skrindo I, Tedner SG, Værnesbranden MR, Wiik J, Jonassen CM, Nordlund B, Carlsen KCL. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2020 Mar 21;395(10228):951-961. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32983-6. Epub 2020 Feb 19.
7. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 6;2(2):CD012119. doi: 10.1002/14651858.CD012119.pub2.
8. (Genuniet J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, Grutta SLA, et al. Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology. *Allergy* 2017; 72: 849–856.
9. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy* 2020; 75: 63–74.
10. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 20–32.
11. Helminth infections and allergic diseases: Systematic review and meta-analysis of the global literature. Arrais M, Maricoto T, Nwaru BI, Cooper PJ, Gama JMR, Brito M, Taborda-Barata L. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Dec 28:S0091-6749(21)02735-4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.777. Online ahead of print.

Tabla 2

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL¹⁻³

Patología	Edad	Características clínicas	Zonas afectadas
Dermatosis crónicas			
Dermatitis seborreica	2-10 semanas de vida, adolescencia y adultez	Lactantes: descamación amarillenta grasosa adherente en cuero cabelludo Puede haber descamación sobre parches eritematosos o color salmón en pliegues, en zona retroauricular y tronco Adolescentes y adultos: descamación, ocasionalmente sobre base eritematosa	Lactantes: cuero cabelludo, pliegues, área retroauricular, tronco Adolescentes y adultos: cuero cabelludo y otras zonas de alta densidad de glándulas sebáceas como cejas, pliegue nasolabial, retroauricular, tronco superior
Psoriasis	Todas las edades	Placas eritemato-descamativas bien delimitadas Múltiples presentaciones clínicas: en placa, en gota, inversa, eritrodérmica, pustular En niños y adultos la forma más frecuente es en placas En zonas intertriginosas, se observan placas delgadas eritematosas brillantes Compromiso ungueal: pitting ungueal, mancha en aceite, onicolisis distal, engrosamiento subungueal, lúnula roja, máculas blancas	Cualquier parte del cuerpo: cuero cabelludo, zona retroauricular, cara, axilas, pliegues, genitales, superficies extensoras de articulaciones y extremidades, ombligo, área del pañal y uñas
Dermatitis de contacto alérgica/irritativa	Todas las edades	Placas eritematosas bien delimitadas, puede haber vesículas en la superficie en su fase aguda y xerosis y liquenificación en la fase crónica	En lactantes y niños pequeños es frecuente la afectación del área del pañal Zonas de contactante
Pitiriasis liquenoide crónica	Niños 5-10 años, adultos	Múltiples pápulas y placas eritematosas-café, descamativas, suelen aparecer en brotes recurrentes Las lesiones desaparecen luego de algunas semanas, dejando una mácula hiper o hipopigmentada, sin cicatriz	Predilección por tronco y extremidades
Infecciones e infestaciones			
Escabiosis	Todas las edades	Pápulas eritematosas pequeñas, asociadas a prurito intenso. Es posible observar surcos acarinos y vesículas perladas. En niños se pueden observar papulopústulas y nódulos. Sarna noruega: gruesas placas escamosas (inmunosuprimidos)	Lactantes y niños: palmas y plantas, dorso de los pies, genitales y área del pañal
Dermatofitosis	Todas las edades	Placa eritematosa anular, con aclaramiento central y borde de avance eritematoso periférico con escama en la superficie. Puede presentarse con configuración policíclica.	Adolescentes y adultos: espacios interdigitales, muñecas, axilas, cintura, ombligo, pezones y genitales en cualquier parte del cuerpo
Dermatitis infectiva (asociada a HTLV-1)	Infancia	Dermatitis eccematosa, costrosa y exudativa. Suele haber descarga nasal acuosa crónica Prurito leve Complicaciones incluyen infestaciones parasitarias, opacidades corneales y progresión a trastornos asociados a HTLV-1 más severos	Cabeza y cuello, incluido cuero cabelludo, orejas, borde palpebral y piel paranasal, axila y región inguinal
Neoplasia			
Micosis fungoide	Adultos 50-60 años En niños y adolescentes es menos frecuente	Máculas o placas eritematosas delgadas mal delimitadas, con descamación fina en superficie y poiquiloderma Variante hipopigmentada es más frecuente en niños y fototipos oscuros, se caracteriza por máculas o placas hipopigmentadas con descamación fina	Predilección por áreas fotoprotegidas: glúteos, tronco bajo, muslos, mamas, zona inguinal

REFERENCIAS

1. Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, Genco L, Noto M, Patrino C. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. *Dermatol Ther.* 2022;35(12). doi:10.1111/dth.15901
2. Barrett M, Luu M. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):11-34. doi:10.1016/j.iaac.2016.08.009
3. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):78-88.

COMORBILIDADES**EN DERMATITIS ATÓPICA**

Existen dos grandes grupos de comorbilidades relacionadas a DA, el primero incluye condiciones derivadas de su componente alérgico y el segundo se relaciona con enfermedades crónicas no alérgicas¹. Estas comorbilidades pueden impactar negativamente en la calidad de vida del paciente y en la de sus padres o cuidadores².

La relación entre la DA y sus comorbilidades es bidireccional y multifactorial. Algunas condiciones comparten los mismos mecanismos patogénicos (marcha alérgica) y otras son secundarias a la misma enfermedad (ej. trastornos del sueño por prurito, aislamiento social por estigmas cutáneos), o al uso de fármacos de tratamiento (ej. daño por corticoesteroides)³.

Las comorbilidades afectan a los pacientes con DA incluso en sus formas leves, pero son más frecuentes en las formas moderadas y severas, por lo que deben ser consideradas en la evaluación integral del paciente, así como en la elección de las medidas terapéuticas a emplear⁴.

En general se considera que las comorbilidades de tipo alérgicas son más frecuentes en población infantil juvenil, y aquellas no alérgicas afectan más a población adulta, existiendo excepciones que son transversales a cualquier edad².

A. ENFERMEDADES ALÉRGICAS:**a. Marcha atópica**

Se entiende por marcha atópica al desarrollo de enfermedades alérgicas durante la vida de un paciente, las cuales pueden o no ser secuenciales entre sí¹. Se presentan en individuos genéticamente susceptibles que desarrollan una respuesta anormal cuando son expuestos a antígenos externos que funcionan como alérgenos, desencadenando una respuesta inmune alterada de tipo Th2, con desarrollo de inflamación crónica y daño de los órganos blancos afectados (piel, nariz, intestino, pulmón), dando origen a la enfermedad clínica³.

Reconocida es la asociación entre DA, alergia alimentaria, asma, rinitis y rinoconjuntivitis alérgica, principales entidades de la marcha atópica; de hecho, la presencia de comorbilidades alérgicas en DA es considerada un criterio diagnóstico en algunos sistemas de clasificación¹.

La prevalencia de estas enfermedades varía con la edad. Se ha descrito valores de 20 a 45% de asma en DA, de 33 a 45% de rinitis en DA y de 13 a 47% de alergia alimentaria en DA⁵.

En cuanto al mecanismo fisiopatológico que los relaciona, persiste cierta controversia. Como ya se mencionó, la función de barrera epidérmica deteriorada en pacientes con DA puede permitir la penetración transcutánea de alérgenos, lo que lleva a la activación de la sensibilización y al desarrollo de enfermedad atópica; es así que los niños con DA y alergia a los alimentos tienen anomalías en el estrato córneo que los distinguen de aquellos sin alergia a los alimentos o controles no atópicos⁶.

Sin embargo, es importante considerar que no todo paciente con DA tiene necesariamente una alergia alimentaria y viceversa. Lo mismo sucede con asma y rinitis. Lo que sí debe tenerse en cuenta al evaluar un paciente, es que casos severos de DA pueden estar asociados, por ejemplo, a una alergia alimentaria o que descompensaciones de pacientes con DA pueden ser generadas por la existencia de estas otras enfermedades⁷.

Además, la presencia de mutaciones en el gen de la filagrina aumentaría el potencial sensibilizante de alérgenos transcutáneos que favorecerían el desarrollo de la marcha atópica⁶.

b. Otras:

Hay otras condiciones alérgicas que también han sido relacionadas con DA, pero cuya fuerza de asociación es menor y requieren de más estudios para confirmar su relación. Entre ellas destacan el síndrome de alergia oral y la esofagitis eosinofílica, siendo esta última considerada actualmente como una manifestación tardía de la marcha atópica⁸.

La dermatitis de contacto también ha sido relacionada con DA ya que estos pacientes poseen una mayor absorción transcutánea de alérgenos e irritantes, se-

cundaria a la alteración de la barrera, sin embargo, la discordancia entre importantes revisiones refleja la naturaleza dinámica y compleja de esta asociación^{9,10}.

Cabe destacar que, además, los pacientes con DA emplean durante su tratamiento múltiples terapias tópicas con potencial efecto sensibilizante que podría manifestarse posteriormente como una dermatitis de contacto alérgica o irritativa. Sin embargo, su asociación es controversial debido a que comparten factores de riesgo y manifestaciones clínicas que a veces dificultan su diagnóstico diferencial⁹.

Por lo tanto, no se recomienda test de parche en todos los pacientes con DA, reservándose específicamente en pacientes con DA de inicio en la adolescencia o en el adulto, pacientes con DA pediátricos y adultos con dermatitis con mala respuesta terapéutica o con tendencia a la generalización, distribución de lesiones localizadas o atípicas, lesiones recalcitrantes a la terapia tópica, antes del inicio de la terapia sistémica y si la DA empeora con la terapia, o se recupera al suspenderla³.

Dermatitis de contacto irritante (DCI)

Si bien los datos epidemiológicos sugieren que los pacientes con DA son más propensos a la irritación aguda que la población normal, los experimentos controlados tienen hallazgos menos consistentes⁷.

La DA es considerada además el principal factor de riesgo para el desarrollo de eccema de manos (EM)¹. La asociación es más fuerte en pacientes con DA grave, DA persistente con lesiones en áreas distintas a las manos y pacientes con EM atópica desde la niñez. La DA también se ha asociado con EM más grave⁷.

B. ENFERMEDADES NO ALÉRGICAS:

a. Cutáneas:

Aquí se incluyen aquellos desordenes cutáneos que comparten una alteración genética similar con DA como la ictiosis vulgar, queratosis pilar o la pitiriasis alba (esta última constituye un criterio diagnóstico menor de DA), donde la alteración de la barrera cutánea y el aumento de la pérdida de agua transepidérmica son un pilar común a todas estas condiciones⁶.

- **Ictiosis** representa un grupo de trastornos caracterizados por una función de barrera cutánea anormal, queratinización y descamación. La Ictiosis vulgar (IV) es la forma más común de ictiosis con una incidencia de hasta 1 en 250. Existe evidencia sólida que demuestra que ciertas poblaciones con IV tienen un mayor riesgo de AD debido a la alteración genética compartida entre estas enfermedades, puesto que la IV es causada por una mutación de pérdida de función en el gen de la filagrina (FLG)¹¹.

- **Queratosis pilar (QP)** es una afección cutánea común pero benigna, afecta a casi el 50-80% de los adolescentes y al 40% de los adultos. Es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por tapones de queratina en los orificios foliculares con grados variables de eritema perifolicular. La QP se asocia tanto con la DA como con la IV y se considera un criterio menor en los criterios de Hanifin y Rajka para la dermatitis atópica y una característica asociada de la DA según las Directrices de la Academia Americana de Dermatología¹¹. Si bien la etiopatogenia de QP sigue siendo desconocida, al igual que la DA, se ha asociado con mutaciones de FLG⁷.

- **Pitiriasis Alba (PA)** se caracteriza por parches hipopigmentados mal delimitados en la cara y el área proximal de los brazos. Las lesiones a menudo se vuelven más prominentes durante el verano a medida que la piel no afectada se broncea, lo que hace que las áreas de hipopigmentación sean más prominentes en la piel expuesta al sol¹¹.

b. Infecciones

Los atópicos poseen múltiples causales que favorecen el desarrollo de enfermedades infecciosas (disfunción de la barrera cutánea, menor producción de péptidos antimicrobianos, uso de inmunosupresores, alteración del sistema inmune y de la colonización de la piel entre otros)¹⁰. Entre los trastornos alérgicos, el mayor riesgo de infección es específico de la DA.

i. Cutáneas

Su presencia es considerada un criterio diagnóstico menor para DA según la clasificación de Hanifin y Rajka¹. Las más frecuentes son las cau-

sadas por bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* en la forma de erisipela, impétigo, celulitis o foliculitis. Las infecciones virales incluyen los moluscos contagiosos y las verrugas, y con menor frecuencia el eccema herpeticum, vaccinatum y coxsackium (principalmente por coxsackie A6)⁴.

El eccema herpético ocurre mayoritariamente en pacientes con DA de mayor severidad, de inicio más precoz o asociada a otras patologías alérgicas e infecciones de la piel¹².

La susceptibilidad al cáncer de cuello uterino relacionado con el virus del papiloma humano también parece ser mayor en pacientes con DA¹⁰.

Entre las infecciones micóticas destacan las secundarias a *Malassezia*, afectando principalmente pliegues y áreas seboreicas, *Cándida* y dermatofitos como *Trichopyton* spp. Cabe destacar la mayor sensibilización IgE para *Malassezia* encontrada en estos pacientes¹.

ii. Extracutáneas

Los pacientes con DA tienen una mayor incidencia de sinusitis, otitis media aguda y neumonía, incluso en aquellos sin asma ni rinitis asociada¹². También se ha reportado mayor incidencia de infecciones digestivas y urinarias en comparación con población sana. Se ha demostrado además un mayor uso de antibióticos, principalmente en la población menor de dos años¹⁰.

c. Metabólicas

La asociación de DA con enfermedades metabólicas es multifactorial. Por un lado, ambas comparten un estado pro inflamatorio crónico como base del desarrollo de la enfermedad y por otro lado, los pacientes con DA tienen múltiples factores de riesgo que los predisponen al desarrollo de enfermedades metabólicas, entre las que se incluyen: las alteraciones del ciclo sueño vigilia, la limitación para el desarrollo de actividades deportivas que conlleva un aislamiento social y estilos de vida sedentarios, que se relacionan con aumento de peso, obesidad y un mayor consumo de alcohol y tabaco. También debe considerarse los efectos adversos de terapias sistémicas como corticoides e inmunosupresores que generan daño vascular¹².

La relación entre estas enfermedades y la DA se correlaciona directamente con la severidad de esta última y con el mayor tiempo de enfermedad activa¹³.

i. Obesidad y diabetes

Pacientes con DA realizan menos actividades al aire libre y tienen menos horas de actividad deportiva que la población sana¹³. En niños se demostró una relación entre la severidad de la DA y el número de horas de sedentarismo frente a una pantalla⁵.

Estas comorbilidades se han demostrado más prevalentes en población asiática y americana, no así en población europea¹⁴.

Se desconoce si el exceso de riesgo cardiovascular en estos pacientes es modificable^{13,15}.

ii. Cardiovascular y cerebrovascular

El desarrollo de obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes, así como también eventos cardíacos isquémicos está ampliamente demostrado en psoriasis, hidradenitis supurativa, pénfigo, penfigoide y podría ser observado en pacientes con DA considerando la inflamación sistémica crónica y el daño endotelial secundario, además del uso de corticoides e inmunosupresores¹⁶.

La dermatitis atópica se asocia particularmente con una mayor probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, aterosclerosis periférica, trastornos de la circulación pulmonar y otras enfermedades cerebrovasculares¹³.

Si bien se ha descrito mayor frecuencia de enfermedad coronaria y vascular periférica, no se ha confirmado una mayor prevalencia de angina o infarto al miocardio, sugiriendo que los estilos de vida poco saludables serían factores de mayor importancia que la inflamación sistémica en el desarrollo de eventos agudos¹⁵.

iii. Óseas

Se ha descrito talla baja, menor mineralización ósea y mayor riesgo de fractura en niños y adultos afectados por DA, planteándose como causa de esto la inflamación crónica y el uso de corticosteroides sistémicos¹². También se ha reportado mayor riesgo de fracturas en pacientes usuarios de antihistamínicos sedativos o que sufren trastornos del sueño, sumado a la desatención que podría generarles el prurito en el día⁸.

C. PSIQUIÁTRICAS

La DA se asocia con tasas más altas de enfermedades psiquiátricas como depresión, ansiedad, ideación suicida, trastorno por déficit de atención e hiperactividad¹⁷.

Se ha postulado que el prurito intenso, las altas tasas de trastornos del sueño, el estigma y aislamiento social, la mala calidad de vida y la neuroinflamación contribuyen a aumentar la ansiedad y la depresión en DA¹⁸.

Se demostró que las alteraciones del sueño se asocian con los siguientes efectos: cefalea, estatura más baja en niños, disminución de la calidad de vida en niños y adultos, aumento de fracturas y enfermedades cardiovasculares en adultos¹⁹.

La alteración del sueño en la DA podría estar relacionada con el prurito crónico, inflamación y grado de atopia⁶.

La dermatitis atópica también podría regular al alza factores neuroinmunes, como la sensibilidad inducida por neuropéptidos y citocinas inflamatorias, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica¹⁸.

Lo anterior conlleva un menor tiempo de descanso y su calidad, lo que puede manifestarse durante el día como presentismo/ausentismo laboral o escolar¹⁹. Además, se desarrollan estigmas cutáneos que llevan al aislamiento social del afectado, aumentando el desarrollo de trastornos ansiosos, depresión e incluso ideación suicida y suicidio¹⁷. Existe por lo tanto un empeoramiento evidente en la calidad de vida del paciente y su familia.

La medicación también ha sido señalada como un factor causal de enfermedad neuropsiquiátrica, en la medida que el uso de corticoides e inmunosupresores interfiere con el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal o que los antihistamínicos afecten el ciclo sueño vigilia¹⁸.

Múltiples estudios han demostrado que los síntomas depresivos tienen directa correlación con la severidad de la DA y que éstos mejoran en la medida que los tratamientos alivian la DA². Lamentablemente, esta importante comorbilidad es subdiagnosticada y subtratada.

Se han descrito diferentes trastornos asociados a DA según la edad del afectado. Por ejemplo, los niños presentarían mayor porcentaje de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), que se explicaría a través de la inquietud que les genera el prurito, así como también por el uso de antihistamínicos que afectarían el ciclo sueño vigilia¹⁹. La población adolescente se vería más afectada por trastornos de ansiedad, emocionales, desórdenes de comportamiento y fobias sociales al verse afectada su imagen corporal, más aún si hay compromiso facial o si el paciente es de sexo femenino¹⁷. Además, las formas severas se han relacionado también con depresión e ideación suicida, situación que también se repite en población adulta¹⁷.

Asociaciones que han sido descritas, pero que aún requieren de mayor estudio incluyen el desarrollo de cefalea, talla baja, epilepsia, esquizofrenia, síndrome de Tourette, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de aprendizaje, lenguaje y del espectro autista¹⁹.

Se necesitan estudios futuros para dilucidar los mecanismos precisos de asociación entre la DA, la ansiedad, la depresión y sus tratamientos óptimos¹⁷.

D. AUTOINMUNES

Independiente de la edad, el sexo o la duración del eccema, se han observado signos de autorreactividad en el 23-91% de los pacientes con DA²⁰.

Pacientes con DA poseen mayor prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal, tanto colitis ulcerosa como enfermedad de Crohn, enfermedad tiroidea

autoinmune, enfermedad celíaca, alopecia areata y vitiligo entre otras^{1,20}. Todo lo anterior relacionado con una respuesta predominantemente Th2^{3,20}.

E. NEOPLÁSICAS

Esta relación es compleja y es motivo de debate actual ya que no está claro si existe un riesgo real basado en la inflamación crónica cutánea y sistémica, o en el uso de inmunosupresores¹². Por otro lado, las enfermedades atópicas han sido descritas como protectores de malignidad al considerar que una activación de la línea Th2 del sistema inmune va acompañada de una mayor vigilancia inmunológica¹.

Existiría un leve aumento en el riesgo de desarrollar linfomas cutáneos, particularmente de células T (LCCT) en pacientes con DA, pero los estudios son escasos y no permiten dilucidar si hay una relación causal real¹⁰. Finalmente, no se ha descrito asociación consistente entre DA y tumores de órganos sólidos²⁰.

F. CARGA DE ENFERMEDAD Y CALIDAD DE VIDA

Como toda enfermedad crónica, DA implica altos costos económicos directos (atenciones, medicamentos) e indirectos (menor producción laboral), tanto para el paciente como para su familia, así como también un desmedro de su calidad de vida².

Los afectados por DA tienen altos niveles de ausentismo/ presentismo escolar y laboral, lo que además se relaciona con menores índices de empleabilidad y un aumento en el número de años de vida que el paciente vive con discapacidad¹⁸. Lo anterior se correlaciona directamente con la severidad de la DA y con el inadecuado control de la enfermedad⁷.

REFERENCIAS

1. Bekić S, Martinek V, Talapko J, Majnarić L, Vasilj Mihaljević M, Škrlec I. Atopic Dermatitis and Comorbidity. *Healthc Basel Switz.* 2020;8(2):E70. doi:10.3390/healthcare8020070
2. Drucker A. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications - PubMed. Accessed September 20, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052794/>
3. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon HU. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(3):207-218. doi:10.1159/000497383
4. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):144-151. doi:10.1016/j.anai.2019.04.020
5. Huang AH, Roh YS, Sutaria N, et al. Real-world comorbidities of atopic dermatitis in the pediatric ambulatory population in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):893-900. doi:10.1016/j.jaad.2021.03.016
6. Carrascosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbidities in Atopic Dermatitis: An Update and Review of Controversies. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(6):481-486. doi:10.1016/j.ad.2020.04.009
7. Chiesa Fuxench ZC. Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:11-19. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_2
8. Silverberg JI. Selected comorbidities of atopic dermatitis: Atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders. *Clin Dermatol.* 2017;35(4):360-366. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.03.008
9. Raffi J, Suresh R, Botto N, Murase JE. The impact of dupilumab on patch testing and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):132-138. doi:10.1016/j.jaad.2019.09.028
10. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):821-838. doi:10.1007/s40257-018-0383-4
11. Fenner J, Silverberg NB. Skin diseases associated with atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):631-640. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.05.004
12. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):18-25. doi:10.1016/j.jid.2016.08.022
13. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):604-612.e3. doi:10.1016/j.anai.2018.07.042
14. Richard MA, Sei JF, Philippe C, Taieb C, Joly P, Ezzedine K. Prevalence of comorbidities in atopic dermatitis and psoriasis in the French population. *Ann Dermatol Venereol.* 2021;148(1):28-33. doi:10.1016/j.annder.2020.02.015
15. Pandher K, Ghamrawi RI, Heron CE, Feldman SR. Controversial cardiovascular and hematologic comorbidities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* Published online May 10, 2021. doi:10.1007/s00403-021-02240-z
16. Singh P, Silverberg JI. Screening for cardiovascular comorbidity in United States outpatients with psoriasis, hidradenitis, and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(3):163-171. doi:10.1007/s00403-020-02087-w
17. Pandher K, Patel K, Wang JV, Saedi N. The other side of atopic dermatitis: An evaluation of psychosocial comorbidities. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):296-298. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.07.002
18. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, et al. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatol Ther.* 2021;11(1):117-130. doi:10.1007/s13555-020-00459-8
19. Manjunath J, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and headaches throughout childhood and adolescence-A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(4):780-786. doi:10.1111/pde.14607
20. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis: New Developments. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):11-20. doi:10.1016/j.det.2018.07.003

TRATAMIENTO

El tratamiento de la dermatitis atópica es desafiante, la decisión respecto de qué terapia usar va a depender de un diagnóstico preciso, la buena adherencia al tratamiento tópico y medidas generales y la categorización de severidad del cuadro.

A continuación, se entrega una revisión teórica de las alternativas de terapia tópica y sistémica disponibles en nuestro país, así como también un flujo grama propuesto por el grupo de trabajo. (FIGURA 4)

TERAPIA TÓPICA

Emolientes.

La hidratación de la piel es uno de los componentes claves del tratamiento de la dermatitis atópica, incluso cuando la piel está sana.

Los agentes oclusivos (lanolina, aceites minerales, vaselina, ceramidas, parafina y silicona), forman un film hidrofóbico en la superficie de la epidermis que retarda la pérdida transepidermica de agua de manera similar a la bicapa lipídica intercelular. Por su parte, los humectantes (glicerina, alfa hidroxácidos y sorbitol) atraen vapor de agua e hidratan la piel, de manera similar al factor de humectación natural de los corneocitos. Finalmente, los emolientes (colágenos y elastina), rellenan los espacios entre los corneocitos descamados y suavizan la piel. Para efectos de esta revisión, se utilizarán estos termino de manera intercambiable.

El metaanálisis realizado por van Zuuren et al, mostró que la mayoría de los humectantes han demostrado efectos benéficos; prolongan el tiempo entre brotes y la cantidad de corticoides tópicos necesarios para reducir la severidad del eczema. Los humectantes, combinados con tratamiento activo, han dado mejo-

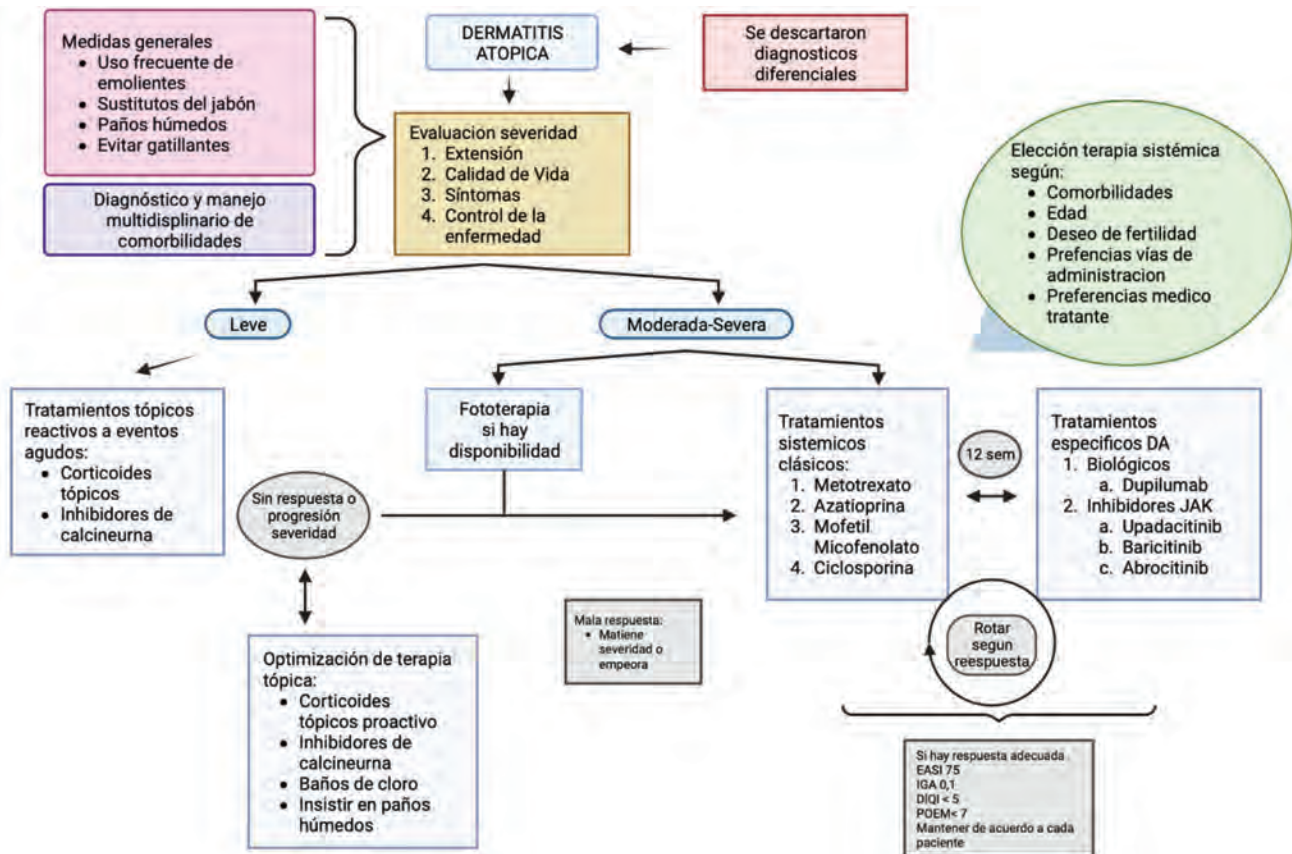


Figura 4

Algoritmo de manejo de Dermatitis Atópica, propuesta Grupo de Trabajo dermatitis Atópica, Sociedad Chilena de Dermatología

res resultados que el uso de tratamiento activo por sí solo. Hasta el minuto no hay evidencia que un humectante sea mejor que otro¹.

Se recomienda el uso de emolientes no perfumados (para evitar sensibilización), aplicados inmediatamente después de cada baño. Deben estar adaptados a las preferencias de los pacientes y la cantidad necesaria es de 250 a 500g semanales. Se debe advertir que deben ser utilizados en todo el cuerpo, sin frotar y en todo momento (cuando la piel esté sana y durante brotes). Idealmente deben ser aplicados con diferencia de varios minutos con respecto a los otros tópicos si se están utilizando².

Con respecto a los baños, se deben elegir syndets no perfumados. Existe controversia acerca de la frecuencia de los baños, duración y si es mejor el uso de duchas o bañeras. La mayoría de los expertos recomiendan el uso de emolientes de manera inmediata después del baño, mientras otros sugieren duchas de corta duración. Sin embargo, hasta el minuto no hay estudios bien diseñados que avelen ambas recomendaciones. Un estudio mostró que duchas diarias se han asociado a mejoría del SCORAD³. Finalmente, hasta el minuto no existe evidencia que respalde el uso de emolientes como complemento a los productos utilizados en el aseo o para agregar al agua⁴.

Cabe destacar que las intervenciones tempranas para mejorar la barrera cutánea, como es el uso de emolientes en el primer año de vida, no han demostrado ser efectivas como prevención primaria del eczema⁵.

REFERENCIAS

1. van Zuuren E, Fedorowicz Z, Robin Christensen R, et al. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 6;2(2):CD012119.
2. Introduction: Atopic eczema in under 12s: Diagnosis and management: Guidance (no date) NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/chapter/Introduction#treatment> (Accessed: 16 May 2023).
3. Cardona ID, Kempe EE, Lary C. Frequent Versus Infrequent Bathing in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):1014.
4. Santer M, Ridd M, Francis N, et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ* 2018;361:k1332
5. Kelleher M, Cro S, Cornelius V. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013534.

CORTICOIDES TÓPICOS

Son la terapia tópica de primera línea en dermatitis atópica dado su actividad antiinflamatoria.

Mecanismo de acción:

Los esteroides tópicos se unen a receptores citoplasmáticos específicos de corticoides, que luego migran al núcleo inhibiendo factores de transcripción como NF-κB, AP-1, C/EBP entre otros involucrados en la activación y amplificación de la inflamación (mecanismo de transrepresión) o bien uniéndose directamente a secuencias del DNA activando genes de proteínas con actividad antiinflamatorias (mecanismo de transactivación)^{1,2}. Los receptores de esteroides están expresados en diferentes células como linfocitos, queratinocitos, células de Langerhans, células endoteliales y fibroblastos. Por lo tanto, poseen acción tanto a nivel epidérmico como dérmico. Específicamente producen inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias desde linfocitos T, mastocitos y macrófagos como TNF alfa, IL-1^a, IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias granulocito-macrofágicas; disminución de mediadores inflamatorios como prostaglandinas y leucotrienos; inhiben la maduración y función de células dendríticas; inhiben la migración de leucocitos y maduración de eosinófilos, además reducen la permeabilidad vascular como la síntesis de colágeno. Por otra parte, reducen el prurito por inhibición de IL-4, IL-13 e IL-31^{1,3,4}.

Clasificación y Farmacocinética:

Además de sus propiedades antiinflamatorias los corticoides poseen propiedades vasoconstrictoras, inmunosupresoras y anti proliferativas.

Se clasifican según su potencia vasoconstrictora la cual es comparable a su actividad antiinflamatoria. Sin embargo, se ha cuestionado esta clásica forma de medición^{4,6}.

Sin embargo, la importancia de conocer el grupo a cuál pertenece cada esteroide tópico radica en seleccionar apropiadamente el medicamento con la potencia adecuada según sitio corporal afectado o magnitud de la inflamación. Además, se podría considerar que a mayor potencia antiinflamatoria tendrían mayor perfil de efectos secundarios⁷.

Su absorción variará dependiendo del sitio anatómico donde se aplica, en relación con el espesor epidérmico, principalmente del estrato córneo y de la magnitud de la hidratación de este. Las zonas corporales de mayor absorción percutánea son la cara y genitales.

Las propiedades físico-químicas del vehículo o base en el cual se administra el medicamento también modifica su absorción, siendo esta mayor en ungüentos y parches con oclusión⁸.

Clasificación de la potencia de los corticosteroides tópicos, del Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: (Tabla3)

Dosificación

La mayoría de los esteroides se recomiendan aplicarlos cada 12 horas. Sin embargo, varios esteroides de última generación como mometasona, fluticasona, aceponato de metilprednisolona y flucinonida evidencian que es suficiente una aplicación al día⁹. En general, en casos muy agudos y severos se aplican cada 12 hrs y luego de reducción de la inflamación se puede reducir la terapia a una aplicación al día con objeto de inducir la remisión clínica¹⁰. Con respecto a la cantidad del producto que se debe aplicar, se recomienda guiarse con la unidad de la yema del dedo

Tabla 3

Potencia	Clase	Corticosteroide y vehículo
Superpotente	I	Propionato de clobetasol 0.05%, crema, ungüento, loción, spray y shampoo Betametasona Dipropionato 0.05%, gel y ungüento
Alta potencia	II	Betametasona Dipropionato 0.05%, crema y loción. Acetónido de triamcinolona 0.5% ungüento Mometasona Furoato 0.1% ungüento
	III	Dipropionato de betametasona 0.05%, crema. Acetónido de triamcinolona 0.1%, ungüento y crema 0.5
Moderada	IV	Acetónido de triamcinolona 0.1%, crema Mometasona Furoato 0.1% locion y cremas
	V	Valerato de betametasona 0,1%, crema Propionato de fluticasona 0.05, crema Butirato de hidrocortisona 0.1%, crema Acetónido de triamcinolona 0.1% loción
Baja	VI	Desonida 0,05%, crema Acetónido de triamcinolona 0.025% crema y loción
	VII	Acetato de hidrocortisona 1%, crema

(FTU), esto significa aproximadamente 0,5 gr al aplicar el medicamento desde la punta de la yema del dedo índice hasta la articulación interfalángica distal con una apertura del tubo de 5 mm. Esta cantidad es apropiada para una superficie del 2% de superficie corporal total, es decir, similar a 2 palmas de un paciente adulto¹⁰.

Tabla 4

Dosis adecuada de corticoides tópicos – FTU (1FTU = 0,5 g)¹⁰

Niños	Cara y cuello	Un brazo	Una pierna	Tronco (delantero)	Tronco (posterior)
3 a 6 meses	1 (0,5 g)	1 (0,5 g)	1,5 (0,75 g)	1 (0,5 g)	1,5 (0,75 g)
1 a 2 años	1,5 (0,75 g)	1,5 (0,75 g)	2 (1 g)	2 (1 g)	3 (1,5 g)
3 a 5 años	1,5 (0,75 g)	2 (1 g)	3 (1,5 g)	3 (1,5 g)	3,5 (1,75 g)
6 a 10 años	2 (1 g)	2,5 (1,25 g)	4,5 (2,2 g)	3,5 (1,75 g)	5 (2,5 g)
Adultos	Cara y cuello	Un brazo y una mano	Una pierna y un pie	Tronco (delantero)	Tronco (posterior)
	2,5 (1,25 g)	3 + 1 (2 g)	6 + 2 (4 g)	7 (3,5 g)	7 (3,5 g)

En general, se puede utilizar el corticoide tópico cada vez que se reactiva la dermatitis y suspenderlos luego de alcanzar la remisión clínica (terapia reactiva). Sin embargo, se debe tener cuidado con la suspensión súbita del esteroide, recomendándose su disminución progresiva disminuyendo la frecuencia a una aplicación diaria, disminuyendo a un esteroide menos potente o bien utilizándolo en forma intermitente¹⁰.

En aquellos casos de recurrencias frecuentes se puede mantener el esteroide tópico luego de obtenida la remisión clínica aplicándose 2 veces a la semana en aquellas zonas de mayores recurrencias asociado a la terapia de humectación diaria (terapia proactiva)^{10,11}. En los ensayos clínicos se ha aplicado cada 3-4 días el esteroide más que dos días consecutivos a la semana. Se ha documentado eficacia y seguridad de la terapia proactiva en 16 semanas de uso. El trabajo inicial que recomendó el uso de terapia proactiva se realizó con fluticasona 2 veces a la semana luego de alcanzado la remisión clínica¹². Se logró que los adultos con terapia proactiva presentaron 7 veces menos probabilidad de rebrote de DA en comparación al grupo placebo y los niños presentaron 8.1 veces menos probabilidad de reactivación que su grupo de control.

En general, se recomienda terapia reactiva en casos de DA leve, terapia proactiva en casos de DA moderada – severa y terapia sistémicas más terapia proactiva tópica en casos de DA severa¹¹.

Seguridad

A nivel local pueden ocasionar atrofia cutánea, desarrollo de telangiectasias, estrías de distensión, cicatrices espontáneas, equimosis, hipertrichosis, hipopigmentación, erupción acneiforme y dermatitis perioral a nivel facial. El uso prolongado a nivel facial puede inducir un cuadro clínico de dependencia o adicción del uso de esteroides o bien abstinencia al ser estos suspendidos, causando ya sea eritema permanente, edema, prurito severo, dolor urente y rezumación o bien un brote de pápulas y pústulas, de difícil manejo¹².

Pueden facilitar el desarrollo de infecciones. La aplicación de esteroides en regiones perioculares es poco probable que favorezca el desarrollo de cataratas pero si se debe considerar el probable riesgo de desarrollo de glaucoma¹.

El desarrollo de estas complicaciones está asociadas al uso inapropiado de los esteroides ya sea por error en el tiempo de su uso o bien la potencia seleccionada para la zona anatómica tratada.

Las complicaciones sistémicas por la aplicación tópicas de los esteroides son muy infrecuentes pero pueden ocurrir debido a la absorción percutánea intensificada por el uso de corticoides de muy alta potencia, vehículo inapropiado, en áreas extensas o de alta absorción y por períodos prolongados¹³⁻¹⁵.

Recomendaciones

1. Los corticoides tópicos son importantes fármacos antiinflamatorios especialmente útiles en la fase aguda de la DA.
2. La selección de la potencia dependerá de la intensidad de la inflamación/ sintomatología y de la zona afectada.
3. Se recomienda usar esteroides de baja potencia en cara – párpados – región genital y leve a moderado en pliegues
4. Selección del vehículo según sus propiedades fisicoquímicas y características de la inflamación. En general se recomienda usar cremas en lesiones exudativas y ungüentos en zonas liquenificadas y palmas y plantas. Las lociones se recomiendan en zonas pilosas.
5. Considerar dosis según FTU, área anatómica a tratar y edad del paciente
6. Terapia proactiva, con la aplicación dos veces por semana en el seguimiento a largo plazo puede ayudar a reducir las recaídas.
7. La terapia proactiva puede usarse de manera segura durante al menos 16 - 20 semanas.
8. Pesquisa activa en cada control de efectos secundarios durante su uso.

Inhibidores tópicos de calcineurina (ITC):

Mecanismo de acción

Son macrólidos, que se une a un receptor citosólico (FK506), causando inhibición de la enzima calcineurina, logrando evitar la desfosforilación del factor de transcripción de linfocitos T activados (NF-AT). Se impide el ingreso de este factor de transcripción al núcleo y se evita la activación del linfocito T y la expresión de genes que codifican citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-4, IL-5 e IL-13. Además, actúa inhibiendo la degranulación de mastocitos, la activación de eosinófilos, y la actividad presentadora de antígenos de las células de Langerhans entre otros efectos^{1,16,17}. Se ha demostrado que tendría efecto directo en el receptor vanilloide TRPV1 en las terminaciones nerviosas sensoriales cutáneas, con inhibición de liberación de sustancia P, del péptido relacionado al gen de calcitonina e inhibición del factor de crecimiento neural, con lo cual se obtiene disminución de elongación de terminaciones nerviosas, desensibilización del nervio sensorial y disminución del comportamiento del rascado^{17,18}. Además, inhibe la expresión de IL-31 en piel potenciando su efecto antipruriginoso. Normaliza el desbalance de receptores Toll like (TLR) 1 y TLR 2 vistos en DA con lo cual aumenta su actividad antimicrobiana cutánea y por otra parte inhibe la expresión de IL-13 en respuesta a enterotoxina estafilocócica B que actúa como superantígeno¹⁷.

Farmacocinética

En general la absorción sistémica es muy baja pero variable, aumentando está a mayor concentración de la droga, mayor área de exposición y disminuye con el tiempo a medida de obtenerse mejoría clínica de la dermatitis¹⁶. No se metaboliza en la piel y además no se demuestra acumulación sistémica con el uso reiterado de la aplicación tópica.

Indicación

Tacrolimus está aprobado al 0.03% en ungüento para DA moderada a severa en niños de 2 -15 años y ungüento al 0,1% para mayores de 16 años.

Pimecrolimus en crema al 1%, aprobado para su uso en niños mayores de 2 años

Eficacia

Un estudio de metanálisis que incluyó 20 estudios con 5885 participantes evidenció que tacrolimus 0,1% tópico fue más eficiente que esteroides de baja potencia en cara y cuello, que esteroides moderada potencia en tronco y extremidades y que pimecrolimus¹⁹. Al comparar con corticoides moderada a elevada potencia no demostró diferencias significativas. La concentración 0,03% también demostró ser superior a esteroides de baja potencia en cara. La mayoría de los estudios no demostró diferencias significativas con esteroides de mediana potencia en tronco y extremidades, pero 2 estudios demostraron leve diferencia que favorecía a esteroides tópicos en EASI y BSA¹⁹.

Se ha demostrado eficacia y seguridad con el uso de tacrolimus en forma de terapia proactiva de hasta 12 meses de uso continuo¹¹.

El pimecrolimus ha demostrado que en mayores de 3 meses con dermatitis atópica severa de cara se obtuvo una mejoría clínica en el 64% de lactantes y 65% de niños²⁰. En el estudio Petit, se demostró rápido inicio de acción; similar eficacia a esteroides tópicos; fue ahorrador del uso de esteroides tópicos; no afectó el desarrollo del sistema inmune y no hubo casos de linfomas ni malignidades cutáneas²¹.

Efectos secundarios

La complicación más frecuente (36-50%) es la irritación local, con sensación de ardor una vez aplicado, que ocurre en los primeros días y cede espontáneamente en los siguientes días²². La irritación es más frecuente en piel de cara y cuello en comparación a tronco y extremidades, sitios donde a su vez es más eficaz. Dura pocos minutos u horas y en general no motiva discontinuidad de la medicación. En un 6,9% se genera intolerancia con el consumo de alcohol, generando flushing o eritema transitorios en el sitio de la aplicación de tacrolimus al momento de consumo del alcohol, principalmente en cara y cuello, a veces asociado a sensación de ardor. Este efecto puede iniciarse hasta 30 minutos posterior a la ingesta de alcohol y dura por 1-2 horas.

En comparación a corticoides tópicos no tiene efecto de taquifilaxia, retardo del crecimiento, efecto de rebote y localmente no se asocia a atrofia cutánea. El riesgo teórico de aumentar las infecciones cutánea no se ha demostrado en los diferentes ensayos clínicos, tanto virales, bacterianas ni micóticas¹⁹.

En 2006 la FDA emitió una alerta donde indicaba un riesgo potencialmente elevado de cáncer, con la exposición a inhibidores tópicos de calcineurina, basados en algunos reportes de casos (principalmente de linfomas y cánceres de piel), estudios de carcinogenicidad en animales y estudios sobre el uso de tacrolimus sistémico en el trasplante de órganos²³. Los trabajos en animales asociados a desarrollo de malignidades alcanzaron concentraciones sistémicas de la droga mucho más altas de lo que se obtiene con la aplicación tópica en humanos. Algunos estudios posteriores han fallado en demostrar más riesgo de desarrollo de cáncer de piel y linfoma asociado al uso de ITC²⁴. Se discute el posible sesgo en un diagnóstico errado inicial de casos de linfoma cutáneo como dermatitis atópica.

Recomendaciones

1. Se recomienda en áreas dermatíticas muy severas y liquenificadas disminuir la intensidad de la inflamación inicialmente con un esteroide tópico y luego continuar con tacrolimus o pimecrolimus.
2. En áreas de piel sensible inicialmente utilizar pimecrolimus dado su mejor tolerancia tópica que tacrolimus.
3. Explicar a los pacientes y padres de la sensación de ardor transitorio y su carácter autorresolutivo con los días.
4. Se puede enfriar el producto en refrigerador por 15-20 minutos antes de la aplicación con objeto de disminuir el discomfort local y en adultos se puede administrar ácido acetilsalicílico 1 hora previo a la aplicación los primeros 3 días de uso.
5. Educar a adolescentes y adultos sobre la posible intolerancia local con el consumo de alcohol.
6. Evitar su uso en mucosas y piel erosionada o ulcerada con objeto de disminuir su absorción.

Inhibidores de la Fosfodiesterasa

El Crisaborole está aprobado para su uso en DA leve a moderadas en pacientes mayores de 2 años por la FDA y EMA, pero en Chile no se encuentra registrada ni disponible comercialmente. Por lo tanto no haremos recomendaciones.

Inhibidores Jak-Stat Tópicos

La FDA ha aprobado recientemente el uso de Ruxolitinib 1,5% tópico para DA leve a moderada en pacientes mayores de 12 años. En Chile no se encuentra registrada ni disponible comercialmente. Por lo tanto no haremos recomendaciones.

REFERENCIAS

1. Miyano K, Tsunemi Y. Current treatments for atopic dermatitis in Japan. *J Dermatol.* 2021 Feb;48(2):140-151. doi: 10.1111/1346-8138.15730. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33377547.
2. Desmet SJ, De Bosscher K. Glucocorticoid receptors: finding the middle ground. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1136-1145. doi:10.1172/JCI88886
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891.
4. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016 Jul-Aug;82(4):371-8. doi: 10.4103/0378-6323.178903. PMID: 27279294.
5. Zvidzayi M, Rath S, Bon C, Abboo S, Kanfer I. A Novel Approach to Assess the Potency of Topical Corticosteroids. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1456. Published 2021 Sep 13. doi:10.3390/pharmaceutics13091456
6. Humbert P, Guichard A. The topical corticosteroid classification called into question: towards a new approach. *Exp Dermatol.* 2015 May;24(5):393-5. doi: 10.1111/exd.12677. PMID: 25707534.

7. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017 Jun;56(6):691-697. doi: 10.1111/ijd.13485. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28258632.
8. Pellanda C, Strub C, Figueiredo V, Ruffi T, Imanidis G, Surber C. Topical bioavailability of triamcinolone acetonide: effect of occlusion. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007;20(1):50-6. doi: 10.1159/000096172. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17035722.
9. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmetts CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. 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 Jul;71(1):116-32. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023. Epub 2014 May 9. PMID: 24813302; PMCID: PMC4326095.
10. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, Shimojo N, Tanaka A, Nakahara T, Nagao M, Hide M, Fujita Y, Fujisawa T, Futamura M, Masuda K, Murota H, Yamamoto-Hanada K. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol*. 2019 Dec;46(12):1053-1101. doi: 10.1111/1346-8138.15090. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31599013.
11. Frølund AS, Thyssen JP, Deleuran M, Vestergaard C. Appraisal of Proactive Topical Therapy in Atopic Dermatitis: Pros and Cons. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul 28. doi: 10.1007/s40257-021-00629-0. Epub ahead of print. PMID: 34322849.
12. Sheary B. Steroid Withdrawal Effects Following Long-term Topical Corticosteroid Use. *Dermatitis*. 2018 Jul/Aug;29(4):213-218. doi: 10.1097/DER.0000000000000387. PMID: 29923852.
13. Böckle BC, Jara D, Nindl W, Aberer W, Sepp NT. Adrenal insufficiency as a result of long-term misuse of topical corticosteroids. *Dermatology*. 2014;228(4):289-93. doi: 10.1159/000358427. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24751677.
14. Allenby CF, Main RA, Marsden RA, Sparkes CG. Effect on adrenal function of topically applied clobetasol propionate (Dermovate). *Br Med J*. 1975 Dec 13;4(5997):619-21. doi: 10.1136/bmj.4.5997.619. PMID: 1203701; PMCID: PMC1675721
15. Carruthers JA, August PJ, Staughton RC. Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate). *Br Med J*. 1975;4(5990):203-204. doi:10.1136/bmj.4.5990.203
16. Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, Stalder JF, Thestrup-Pedersen K; European Working Group on Atopic Dermatitis. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004 Dec;151 Suppl 70 Dec 2004:3-27. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06269.x. PMID: 15548171.
17. Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, Furue M. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 May;29(3):233-238. doi: 10.1111/pai.12842. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29205511.
18. Kim HO, Lee CH, Ahn HK, Park CW. Effects of tacrolimus ointment on the expression of substance P, nerve growth factor, and neurotrophin-3 in atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2009 Apr;48(4):431-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03968.x. PMID: 19335435.
19. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;2015(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. PMID: 26132597; PMCID: PMC6461158.
20. Luger T, Paller AS, Irvine AD, Sidbury R, Eichenfield LF, Werfel T, Bieber T. Topical therapy of atopic dermatitis with a focus on pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jul;35(7):1505-1518. doi: 10.1111/jdv.17272. Epub 2021 May 2. PMID: 33834524.
21. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, Schauer U, Qaqundah P, Poulin Y, Kristjansson S, von Berg A, Nieto A, Boguniewicz M, Paller AS, Dakovic R, Ring J, Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):597-606. doi: 10.1542/peds.2014-1990. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25802354.
22. Luger T, Adaskevich U, Anfilova M, Dou X, Murashkin NN, Namazova-Baranova L, Nitochko O, Reda A, Svyatenko TV, Tamay Z, Tawara M, Vishneva EA, Vozianova S, Wang H, Zhao Z. Practical algorithm to inform clinical decision-making in the topical treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2021 Aug;48(8):1139-1148. doi: 10.1111/1346-8138.15921. Epub 2021 May 7. PMID: 33963603.
23. Undre NA. Farmacocinética del tacrolimus tras la aplicación tópica de una pomada de tacrolimus en pacientes adultos y pediátricos con dermatitis atópica [Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and paediatric patients with atopic dermatitis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Feb;99 Suppl 2:2-7. Spanish. doi: 10.1016/s0001-7310(08)76204-5. PMID: 18346423.
24. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1111-1116. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.013. PMID: 19335435.

BAÑOS DE CLORO

La recomendación de utilizar hipoclorito de sodio diluido al 0.005% en el baño (1/2 taza o 120 ml de cloro de uso doméstico al 6% para una tina estándar de 150 litros de agua) en pacientes con dermatitis atópica (DA) se basó inicialmente en un ensayo clínico randomizado que demostró que el uso de baños de cloro asociado a mupirocina nasal disminuía la severidad clínica de la dermatitis atópica en pacientes pediátricos¹⁻³. Esto ha sido atribuido a los efectos antimicrobianos del cloro, que tiene la ventaja por sobre los antibióticos de no generar resistencia bacteriana y estar ampliamente disponible a bajo costo⁴. Los hallazgos de mejoría clínica de la DA con el uso de baños de cloro diluido han sido confirmados en estudios posteriores^{5,6}.

Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar que los baños de cloro disminuyan la colonización por *staphylococcus aureus* (SA), la severidad clínica de la DA, ni la frecuencia de infecciones clínicas o de cursos de antibióticos recibidos, siendo suficiente para alcanzar estos outcomes el tratamiento antiinflamatorio con corticoides tópicos o inhibidores de calcineurina tópicos⁷⁻⁹. Algunos autores plantean que posiblemente se requieran concentraciones mayores a 0.005% de hipoclorito de sodio para lograr un efecto antibacteriano¹⁰, o mayor duración del uso de baños de cloro ya que solo un mes de seguimiento parece ser insuficiente⁸. Por otra parte, los baños de cloro han demostrado tener un efecto antiinflamatorio y anti-pruriginoso en modelos murinos por medio de la inhibición del factor nuclear κB (NF- κB) y la disminución de la sensibilización de neuronas periféricas^{11,12}. Otros efectos como la mejoría de la función de barrera cutánea no han logrado ser demostrados¹³, pero la evidencia reciente sugiere que el cloro tendría efectos más allá de los antimicrobianos en la mejoría de la dermatitis atópica¹⁴⁻¹⁶.

En resumen, no existe evidencia suficiente para afirmar que los baños con productos que contengan cloro sean más efectivos que el baño por sí sólo en mejorar la efectividad de la dermatitis atópica¹⁷. La evidencia actual indica que el cloro tendría efectos anti-inflamatorios por sobre los anti-bacterianos en DA por lo

tanto probablemente el perfil de pacientes que más se beneficiaría serían aquellos con infecciones bacterianas recurrentes o signos de sobreinfección, en donde recomendamos baños de cloro por 5 a 10 minutos, 2 o 3 veces por semana

COMPRESAS HÚMEDAS

El uso de compresas húmedas en DA consiste en aplicar sobre la piel lesional emolientes o corticoides tópicos, y luego cubrirla con una primera capa húmeda de vendaje tubular, gasa o tela de algodón, seguida de una segunda capa seca^{1,2}. Este método ha demostrado ser efectivo para tratar brotes severos de DA, y puede usarse tanto en pacientes hospitalizados como en forma ambulatoria, por tiempos que varían entre 3 y 24 horas al día^{18,19}. La efectividad es mayor cuando las compresas húmedas se usan asociadas a corticoides tópicos (versus emolientes), pero se ha demostrado absorción sistémica y disminución transitoria del cortisol basal en ayunas, por lo que se recomienda aplicarlos sólo una vez al día y en concentraciones diluidas^{20,21}. Algunos expertos no recomiendan el uso de compresas húmedas con corticoides tópicos en adolescentes, ya que podrían aparecer estrías como efecto adverso²²⁻²⁴.

Los efectos adversos más frecuentemente descritos en las compresas húmedas tanto con emolientes como corticoides tópicos incluyen el discomfort al aplicar la capa húmeda fría; la foliculitis probablemente por oclusión, más asociada al uso de ungüentos que cremas; y la sobreinfección bacteriana, cuyo riesgo sería mayor en tratamientos de más duración. Esto último no está claro que sea secundario a las compresas húmedas o sólo a la enfermedad de base, pero en estos casos se recomienda suspender las compresas húmedas y tratar la infección^{20,21,23,24}. (FIGURA 5)

Respecto al mecanismo de acción de las compresas húmedas, se le atribuye la disminución del grataje al funcionar como una barrera mecánica, inhibiendo el ciclo prurito-rascado; la remoción de escamas, exudados y costras al cambiar los vendajes, lo que favorecería la penetración de las cremas; la disminución de la temperatura de la piel por vasoconstricción secun-

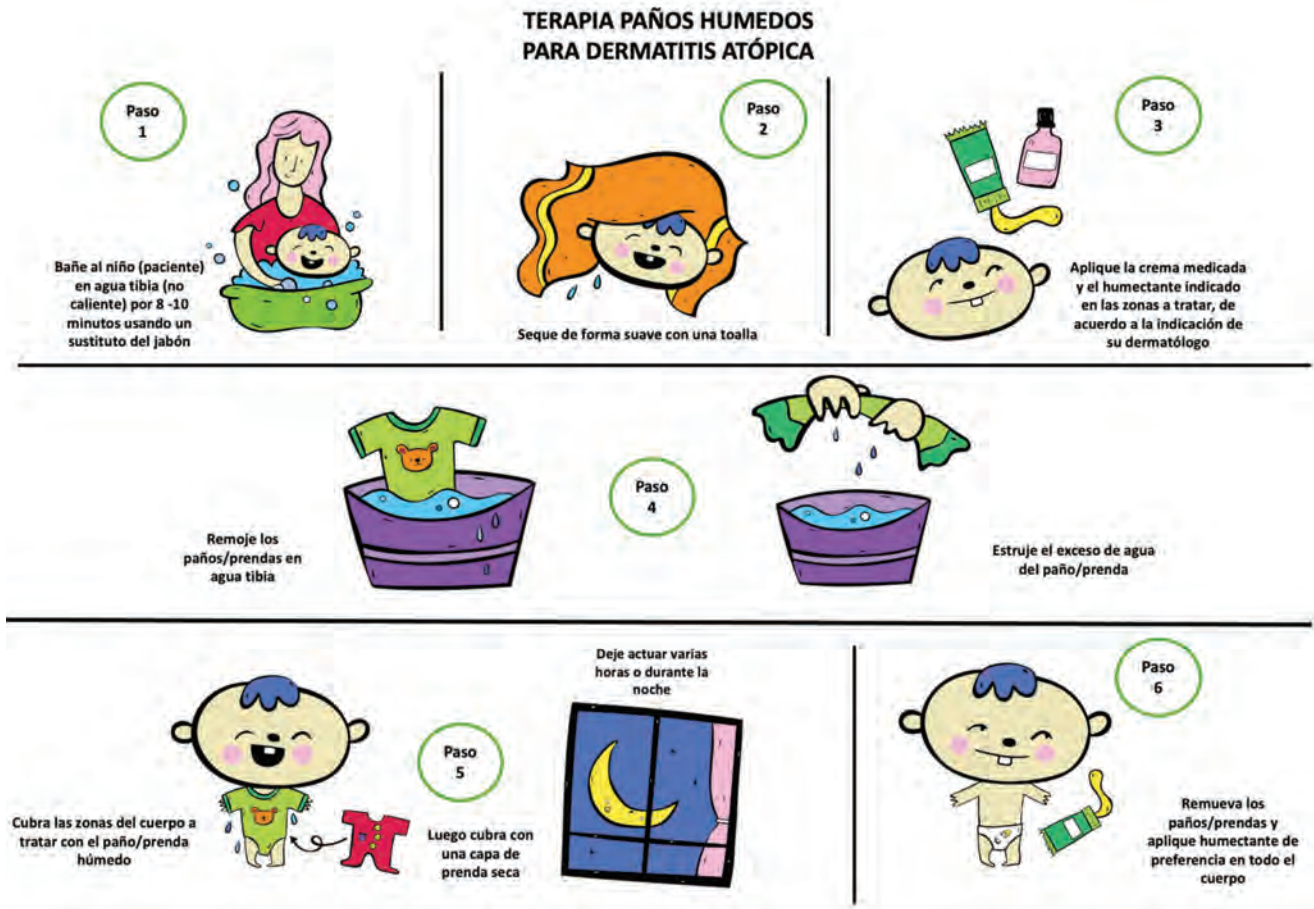


Figura 5
Esquema de Terapia Paños Húmedos Para Pacientes con Dermatitis Atópica

daria, lo que se traduce en disminución del prurito y la inflamación; la disminución de la pérdida transepidérmica de agua por la restauración de la estructura los lípidos intercelulares; y el ambiente húmedo que favorece la absorción de medicamentos tópicos²⁶.

En resumen, el tratamiento de los brotes de DA severa con compresas húmedas ha demostrado ser efectivo, siendo mejor la respuesta cuando se asocia a corticoides tópicos diluidos, por períodos cortos de tiempo. Los efectos adversos descritos son menores, y la tolerancia suele ser buena, aunque su aplicación consume tiempo y requiere de la capacitación de enfermería. Sin embargo, este método no está estandarizado, y los estudios que apoyan su efectividad por sobre el tratamiento convencional son de baja calidad^{2,21}.

REFERENCIAS

1. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K 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.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682.
3. Huang JT, Abrams M, Tloutan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of Staphylococcus aureus Colonization in Atopic Dermatitis Decreases Severity. *Pediatrics* 2009;123:e808-e814.
4. Barnes TM, Greive KA. Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema. *Australas J Dermatol* 2013;54:251-258.
5. Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ, Hand S, Ghali FE. Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013;30:308-315.

6. Wong SM, Ng TG, Baba RJ. Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia. *J Dermatol*. 2013;40: 874-880.
7. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:481-93.
8. Hon KL, Tsang YCK, Lee VWY, Pong NH, Ha G, Lee ST et al. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: a randomized, placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat* 2016;27:156-162.
9. Asch S, Vork DL, Joseph J, Major-Elechi B, Tollefson MM. Comparison of bleach, acetic acid, and other topical antiinfective treatments in pediatric atopic dermatitis: A retrospective cohort study on antibiotic exposure. *Pediatr Dermatol* 2019;36:115-120.
10. Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelein M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177:513-521.
11. Leung TH, Zhang LF, Wang J, Ning S, Knox AJ, Kim SK. Topical hypochlorite ameliorates NF- κ B mediated skin diseases in mice. *J Clin Invest* 2013;123:5361-5370.
12. Fukuyama T, Martel BC, Linder K, Ehling S, Ganchingco JR, Baumer W. Hypochlorous acid is antipruritic and anti-inflammatory in a mouse model of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2017;48:78-88.
13. Shi VY, Foolad N, Ornelas JN, Hassoun LA, Monico H, Takeda N, et al. Comparing the effect of bleach and water baths on skin barrier function in atopic dermatitis: a split-body randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2016;175:212-214.
14. Chong M, Fonacier L. Treatment of Eczema: Corticosteroids and Beyond. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:249-262.
15. Majewski S, Bhattacharya T, Asztalos M, Bohaty B, Durham KC, West DP, et al. Sodium hypochlorite body wash in the management of *Staphylococcus aureus*-colonized moderate-to-severe atopic dermatitis in infants, children, and adolescents. *Pediatr Dermatol* 2019;36:442-447.
16. Sawada Y, Tong Y, Barangi M, Hata T, Williams MR, Nakatsuji T, et al. Dilute bleach baths used for treatment of atopic dermatitis are not antimicrobial in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1946-1948.
17. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JI. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:435-440.
18. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;154:579-85.
19. Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, Hand JL, McEvoy MT, Pittelkow MR, 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.
20. Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC, Rizopoulos D, van Praag MC, Van Gysel D, et al. 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.
21. González-López G, Ceballos-Rodríguez RM, González-López JJ, Feito Rodríguez M, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2017;177:688-695.
22. McGowan R, Tucker P, Joseph D, Wallace AM, Hughes I, Burrows NP, et al. Short-term growth and bone turnover in children undergoing occlusive steroid ('Wet-Wrap') dressings for treatment of atopic eczema. *J Dermatolog Treat* 2003;14:149-52.
23. Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. Bathing and Associated Treatments in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2017 Feb;18:45-57.
24. Devillers AC, Oranje AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatr Dermatol* 2012; 29:24-7.
25. Leloup P, Stalder JF, Barbarot S. Outpatient Home-based Wet Wrap Dressings with Topical Steroids with Children with Severe Recalcitrant Atopic Dermatitis: A Feasibility Pilot Study. *Pediatr Dermatol* 2015;32:e177-8.
26. Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. The role of wet wrap therapy in skin disorders – a literature review. *Acta Derm Venereol* 2015;95:933-9.

FOTOTERAPIA

La fototerapia es una alternativa terapéutica de segunda línea y de estar disponible, debe ser considerada antes de otros tratamientos sistémicos inmunosupresores^{1,2}.

Fototerapia se refiere al uso de radiación ultravioleta en sus diferentes longitudes de onda. La radiación ultravioleta forma parte del espectro de radiaciones electromagnéticas emitidas por el sol; se trata de una radiación no ionizante cuyo nivel de energía es inversamente proporcional a su longitud de onda y grado de penetración en la piel.

Para uso terapéutico en dermatitis atópica, disponemos de radiación ultravioleta B de banda angosta (UVBnb) que tiene una longitud de onda de 311nm y llega a la unión dermoepidérmica. La UVA de 320 a 400nm de longitud de onda, se puede usar sola o combinada con psoraleno oral y penetra profundamente hasta la dermis. Además, disponemos de la UVA1 que es la porción de la UVA más cercana a la luz visible de 340 a 400nm y es la de mayor penetración.

Su mecanismo de acción se basa en la inmunomodulación que produce la radiación ultravioleta, partiendo de la isomerización del ácido urocánico del estrado córneo, la eliminación de las células de Langerhans y su papel en la presentación de antígenos, la apoptosis de infiltrados inflamatorios muy sensibles al daño oxidativo que esta produce y el cambio en el patrón de citoquinas.

Se ha demostrado su efecto en fase aguda y crónica vía disminución de los niveles de IL13, IL 5 e IL 31^{3,4}, lo que explicaría su efecto sobre el prurito⁵, la disminución de eosinófilos y la progresión de la inflamación. En la fase crónica su efecto anti Th1 comprobado en psoriasis explicaría la disminución de la liquenificación vía disminución de los factores pro angiogénicos y proliferativos⁶. También se ha demostrado su efecto en la activación de péptidos antimicrobianos y la disminución de Staphilococo Aureus^{7,8}.

En caso de fototerapia en cabina, no existe una edad mínima para indicarla ya que depende de la capacidad del niño de estar quieto, comprender las instrucciones y no quitarse los lentes protectores, lo que habitualmente es alrededor de los 6 años, los padres o cuidadores pueden estar acompañándolos^{9,10}.

En una revisión sistemática reciente se comprobó que la UVA1 y la nbUVB son las más efectivas, que en fototipos claros no hay diferencia entre UVA1 moderada y alta, que la UVBnb es más efectiva que UVA y bbUVB pero no comparada con UVA1 y que la UV completa, PUVA y la PUVA de baños también pueden ser efectivas¹⁴.

Los efectos adversos agudos de la fototerapia en adultos y niños son similares e incluyen eritema con dolor, ampollas, hiperpigmentación y prurito. En caso de UVBnb no se ha comprobado efecto carcinogénico a largo plazo, sí en caso de fotoquimioterapia por lo que es importante llevar registro de la dosis acumulada en cada ciclo de tratamiento. Debe evitarse el uso combinado con ciclosporina o azatioprina para no aumentar el riesgo de carcinogénesis cutánea. El uso estricto de protección ocular minimiza el riesgo de cataratas a largo plazo^{15,16}.

Recomendaciones

1. Se indicará UVB de banda angosta en caso de lesiones iniciales, niños pequeños, embarazadas
2. La dosis de inicio se determina según fototipo en adultos y niños mayores de 12 años. En niños menores considerando el menor grosor de la piel y su sensibilidad, sugerimos una dosis de inicio de 200mJ/cm.
3. Los incrementos se harán según tolerancia y pueden ser según fototipo o en general el 20% de la dosis anterior.
4. La frecuencia ideal es de 3 veces a la semana la que puede bajarse a 2 veces por semana una vez obtenido un porcentaje importante de mejoría clínica
5. En casos más refractarios o de tiempo muy bajo de respuesta clínica, se puede usar dosis de mantenimiento¹⁰.
6. La UVA se puede usar sola o combinada con psoraleno (PUVA) en caso de liquenificación. En Chile disponemos de 8 metoxipsoraleno ultra micronizado que se formula en cápsulas y se indican 0.5mg/Kg con estómago lleno 2 horas antes de la exposición.
7. En adultos y niños mayores de 12 años, la dosis de inicio y los incrementos serán según fototipo y respuesta clínica/biológica y la frecuencia de 3 o 4 veces a la semana^{10,12}.

8. La UVA 1 se usa en casos agudos en niños y adultos en dosis media de 40 a 60 J/ cm² con una frecuencia de 3 a 5 veces por semana.

9. En fototipo más oscuro (V) se prefieren dosis mayores para mantener efectividad¹³.

10. En general es una alternativa terapéutica inocua a disponer como monoterapia o combinada con algunos tratamiento sistémicos y corticoides tópicos

REFERENCIAS

1. Smith S., Baker C., Gebauer K., Rubel D., Frankum B., Soyer P., et al. Atopic dermatitis in adults: an Australian management consensus. *Australasian J. of Dermatol.* 2019. Doi 101111/jad.15124.
2. Sidbury R., Davis D., Cohen D., Cordero K., Berger T., Bergmann J. 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.
3. Gamblicher T., Kreuter A., Tomi N., Othlinghaus N., Altmeyer P., Skrygan M. Gene expression of cytokines before and after UVA1.
4. Bogaczewicz J., Malinowska K., Sysa-Jedrzejowska A., Wozniacka A. Medium dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5 and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 2015 doi: 10.1111/ijd.12992
5. Malinowska K., Wozniacka A., Bogaczewicz J. The impact of medium dose UVA1 phototherapy on pruritus, DLQI and SCORAD index in patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020 Dec;37(6):962-967. doi: 10.5114/ada.2019.88465.
6. Coimbra S., Oliveira H., Reis F., Belo L., Rocha S., Quintanilha A., Figueiredo A., Teixeira F., Castro E., Rocha-Pereira P., and Santos-Silva A. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br. J. Dermatol.* 2010 163, pp1282-1290
7. Vieyra-Garcia PA., Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther.* 2021 Jun; 222:107784. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107784.
8. Lossius AH., Sundnes O., Ingham AC., Edslev SM., Bjørnholt JV., Lilje B., Bradley M., Asad S., Haraldsen G., Skytt-Andersen P., Holm JØ., Berents TL. Shifts in the Skin Microbiota after UVB Treatment in Adult Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 2021 Apr 22:1-12. doi: 10.1159/000515236.
9. Eustace K, Dolman S, Alsharqi A, Sharpe G, Parslew R. Use of phototherapy in children. *Pediatr. Dermatol.* 2017;34(2):150-155.
10. Crall C, Jillian F Rork, MD, Sophia Delano, MD, Jennifer T. Huang, MD, Phototherapy in children: considerations and indications. *Clinics in Dermatology* (2016) 34, 633-639.
11. Garritsen FM., Browne MW., Limpens J, et al. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170:501-513.
12. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(6):727-9
13. Archier E., Devaux S., Castela E., Gallini A, Aubin F, Le Maitre M., Aractingi S., Bachelez H., Cribier B., Joly P., Jullien D., Misery L., Paul C., Ortonne JP, Richard MA. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur. Acad. Dermatol Venereol* 2012, 26 (Suppl. 3), 22-3
14. Rodenbeck DL., Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Cin Dermatol* 2016. 34(5); 607-613.
15. Pacifico A., Iacovelli P., Damiani G., Ferraro C., Cazzaniga S., Conic RRZ., Leone G., Morrone A. 'High dose' vs. 'medium dose' UVA1 phototherapy in Italian patients with severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Apr;33(4):718-724.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Corticoides sistémicos

El uso de corticoides sistémicos en dermatología es ampliamente reconocido por su efecto antiinflamatorio y por lograr remisión relativamente rápidas de eventos agudos importantes. Sin embargo, el uso crónico de estos fármacos tiene múltiples efectos adversos a corto y largo plazo que en general nos limitan en su uso.

De acuerdo con la experiencia y a pesar de su eficacia clínica, uno de los grandes problemas de su uso es el rebote de la DA después de la suspensión. No existe muchos estudios clínicos que comparen su eficacia con otros fármacos sistémicos, por lo tanto, la evidencia es limitada.

Se recomienda como alternativa de tratamiento en cursos cortos que no sobrepasen los 10 días, en casos de brotes agudos. Las dosis son variables, pero en general no deberían sobrepasar 1 mg/kg de prednisona. (ideal usar máximo 0.5mg/kg).

Su uso como terapia crónica a largo plazo se desaconseja.

Micofenolato Mofetil

El micofenolato Mofetil (MM) actúa inhibiendo la inosine monofosfato deshidrogenasa que bloquea la síntesis de guanina, lo que genera como consecuencia que tanto linfocitos B como los T tengan su vía de síntesis de ADN inhibida de forma efectiva logrando la inmunosupresión y anti inflamación¹.

Existe una revisión sistemática y metanálisis en los que se incluyeron 18 artículos en los que se evaluó la eficacia de MM en dermatitis atópica y los resultados demostraron:

- Efectividad en DA moderada a severa de 77%
- Tiempo de respuesta cercano a 6.8 semanas
- Necesidad de dosis altas entre 2 y 3 gramos diario para adultos

Se recomienda su uso en aquellos pacientes sin respuesta a uso de otros inmunosupresores clásicos y considerando el riesgo de teratogenicidad en hombres y mujeres².

Azatioprina

La Azatioprina (AZA) es un prodroga que se convierte rápidamente en 6-mercaptopurina a través del metabolismo de las purinas, como análogo de las purina inhibe la producción de ADN y ejerce efectos en células de alta proliferación como los linfocitos³.

Se recomienda su uso off label en paciente con dermatitis atópica moderada a severa que no hayan respondido a terapia tópica y en los que la ciclosporina este contraindicada.

Las dosis recomendadas varían para adultos entre 1-3 mg/kg/día y dosis pediátrica entre 1-4 mg/kg/día. La evaluación de respuesta se recomienda en general entre las 4 y 8 semanas^{4,5}.

Es importante considerar ciertas precauciones previo a su indicación:

- Sugerimos solicitar niveles de tiopurin metiltransferasa y de acuerdo a los resultados definir inicio de terapia (si TPMT < 5U la AZA estaría contraindicada)⁴
- Es categoría D en el embarazo por lo que se podría usar en la medida que los beneficios superen los riesgos asociados del uso de un inmunosupresor en el feto)

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un fármaco que se ha usado clásicamente en varias condiciones inflamatorias crónicas cutáneas. Se usa de forma frecuente en pacientes con psoriasis y también en pacientes con DA, de forma off-label.

El MTX tiene disponibles en Chile dos formas de presentación oral y subcutáneo.

No existen estudios clínicos recientes sobre el uso de este medicamento en DA y es improbable que haya en un futuro

Ha demostrado ser igual de eficaz que la AZA en pacientes con DA moderada a severa⁶. También se ha comparado contra ciclosporina para lo cual se observó que la ciclosporina en dosis de 2.5 mg/kg es más eficaz que MTX 15 mg, sin embargo, al subir la dosis (hasta 25mg/sem podría ser comparable a dosis altas de ciclosporina 5 mg/kg)⁷

Se recomienda:

- Uso off label en adultos y niños
- Usar dosis similares a Psoriasis, con un máximo en adultos de 25mg/semanales
- Recordar que es teratogénico y por lo tanto se necesita usar algún método anticonceptivo durante el tratamiento

Ciclosporina

Los inhibidores de calcineurina suprimen la acción de linfocitos T reduciendo la producción de IL-2 y otras citoquinas pro inflamatorias, que tienen un rol importante en la patogénesis de la DA. Este medicamento tiene aprobación en algunos países para DA, en Chile su uso es off label, pero muchas veces se limita su uso a largo plazo por los efectos adversos⁸.

Hay poca evidencia sobre el seguimiento y medición de niveles de ciclosporina en sangre, podría ser útil en pacientes pediátricos con comorbilidad y uso de medicamentos de forma concomitante

Se recomienda:²

- Uso enfermedad aguda y grave en dosis de 4 a 5 mg/kg/día y luego mantención entre 2.5 y 3 mg/kg
- Se puede usar en adultos y niños
- Importante considerar descenso paulatino de dosis por riesgo de brote
- Está descrito el uso de régimen con dosis intermitente (fines de semana)
- Se puede usar en embarazo y no hay riesgo de teratogenicidad.

Tabla 5

Droga	Aprobación	Teratogenicidad	Eficacia	Dosis	Efectos adversos	Monitorización
Azatioprina	No	Uso limitado para casos severos sin alternativa	26-39%	Adultos: 1-3 mg/kg/día Pediátrico: 1-4 mg/kg/día	Hematológicas, neoplasias, linfomas	Hemograma, screening metabólico, Tiopurin metiltransferasa
Ciclosporina	Si	Posible	53-95%	2.5-5 mg/kg	Renal, HTA, interacciones	Hemograma, Metabólico, Magnesio, Función renal, lipidico y presión arterial
Metotrexato	No	Contraindicación absoluta	42%	Adulto: 7.5-25 mg/sem Pediátrico: 0.2-0.7 mg/kg/sem	Hepatoxicidad, hematológico, teratógeno, gastrointestinal	Hemograma, metabólico
Micofenolato Mofetil	No	Contraindicación absoluta	77%	1-1.5 gramos/ cada 12 horas Pediátrico: 30-50 mg/kg/día	Gastrointestinal, teratógeno	Hemograma, metabólico
Corticoides sistémicos	No	Posible	-	0.2-0.5 mg/kg- Máximo 1 mg/kg Cursos cortos	Cushing, osteoporosis, HTA, diabetes	Metabólico, OTP y cortisol

El tiempo de uso de estas distintas terapias dependerá en general de los efectos adversos y monitorización de exámenes de laboratorios, en general no se recomienda el uso prolongado por más de 12 meses.

REFERENCIAS

1. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2020 Dec;31(8):810-814.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-878.
3. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020 Nov-Dec;95(6):731-736.
4. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Simpson EL, Tom WL, Williams HC, Elmetts CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Eichenfield LF; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.
5. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):711-34.
6. Roekevisch E, Schram ME, Leeftang MMG, Brouwer MWD, Gerbens LAA, Bos JD, Spuls PI. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):825-827.e10.
7. Goujon C, Nicolas JF, Nosbaum A. Methotrexate in atopic eczema. Comments to: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Apr;33(4):e154-e155.
8. Blake SC, Murrell DF. Monitoring trough levels in cyclosporine for atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2019 Nov;36(6):843-853.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN

BIOLÓGICOS

Son anticuerpos monoclonales que para el caso de DA, esta dirigidos para distintos objetivos de mediadores inflamatorios de la patogenia de la enfermedad, bloqueando citoquinas o sus receptores. En el mundo existen disponibles aprobados para DA: Tralokinumab y Dupilumab. Nos referiremos a Dupilumab que es el único que cuenta con registro en nuestro país

• **Dupilumab:** Dupilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que antagoniza directamente la subunidad α de los receptores de IL-4 de tipo 1 y tipo 2. Los receptores de tipo 1 se unen solo a IL-4, mientras que los receptores de tipo 2 se unen tanto a IL-4 como a IL-13. Al dirigirse a la subunidad IL-4R α , dupilumab inhibe la señalización posterior de IL-4 e IL-13, citoquinas de tipo 2 que desempeñan un papel importante en la patogenia de la DA.

Ha sido aprobado en distintas partes del mundo para su uso en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave que no están adecuadamente controlados con terapias tópicas o cuando estas terapias no son recomendables desde los 6 meses de edad en adelante, pudiendo ser usado con o sin TCS^{1,2,3}.

EFICACIA

Existen diversos estudios donde se evaluó y comprobó la eficacia y seguridad de Dupilumab como monoterapia o terapia combinada con corticoides tópicos:^{1,4,5}(Tabla 6)

Tabla 6

Tipo de terapia	Dupilumab monoterapia			Dupilumab + Glucocorticoides tópicos			
	LIBERTY AD ADOL	LIBERTY AD SOLO 1	LIBERTY AD SOLO 2	AD-1539	AD-1652		LIBERTY AD CHRONOS
Nombre del estudio							
Edad	12-17 años	≥ 18 años		6 meses - 6 años	6-11 años		≥ 18 años
Posología Dupilumab	300 mg Q2W	300 mg Q2W		Peso: 5 kg a <15 kg: 200 mg Q4W; Peso: 15 kg a <30 kg: 300 mg Q4W	Peso: <30 kg: 300 mg Q4W	Peso: ≥30 kg: 200 mg Q2W	300 mg Q2W
IGA 0 o 1 semana 16	24%	38%	36%	28%	30%	39%	39%
EASI-75 semana 16	42%	51%	44%	53%	75%	75%	69%
NRS (mejora ≥4 puntos) semana 16	37%	41%	36%	48%	54%	61%	59%

IGA: Investigator Global Assessment; EASI: Eczema Area and Severity Index; NRS: Numerical Rating Scale; Q2W: una vez cada 2 semanas; Q4W: una vez cada 4 semanas.

SEGURIDAD

Efectos Adversos

• *Conjuntivitis no infecciosa.*

El efecto secundario más reportado de dupilumab en el tratamiento de la DA tanto de adultos como adolescentes es la conjuntivitis⁶.

Un metaanálisis reciente ha confirmado que la conjuntivitis es el evento adverso más común, notificado en el 26,1 % de los pacientes⁷, la cual en la mayoría de los casos es leve a moderada. El momento del inicio de la conjuntivitis después de iniciar dupilumab en pacientes con DA varió de 2 semanas a 4 meses en informes individuales⁸.

Si bien actualmente no es posible predecir quién desarrollará conjuntivitis durante el tratamiento con dupilumab, esta se ha visto con mayor incidencia en aquellos pacientes que presentaron mayor gravedad inicial de la DA y un historial previo de conjuntivitis. Vale señalar que en ensayos de dupilumab en otras enfermedades inflamatorias de tipo 2, la incidencia de conjuntivitis fue en general muy baja o similar para dupilumab y placebo. Por lo tanto, es importante preguntar a los pacientes sobre la presencia de enrojecimiento, lagrimeo, picazón, sensación de ardor, fotofobia y dolor en los ojos antes del inicio de dupilumab. Dicha conjuntivitis puede ser manejada de forma simple, incluyendo lágrimas artificiales, corticosteroides oftálmicos, antibióticos y antihistamínicos o estabilizadores de mastocitos^{9,10}.

La International Eczema Council recomienda que los dermatólogos prescriban gotas/ungüentos lubricantes para los ojos o antihistamínicos orales para la conjuntivitis antes de derivar a los oftalmólogos, debiendo dejar el inicio de las gotas para los ojos con corticosteroides, ciclosporina o tacrolimus a los oftalmólogos. En aquellos casos que amerita derivación a oftalmólogo, se aconseja continuar el tratamiento con dupilumab mientras se espera la consulta oftalmológica¹¹.

• *Enrojecimiento facial*

La evidencia del mundo real planteó el problema del enrojecimiento facial que se desarrolló en algunos pacientes luego del inicio de dupilumab, si bien el enrojecimiento facial no se consideró como un evento adverso en los ensayos clínicos. Hasta la fecha, se han informado algunas series de casos de enrojecimiento facial en pacientes con DA tratados con dupilumab.

El enrojecimiento facial aparece a menudo a los 2 meses después del inicio del fármaco. Se han propuesto cuatro teorías sobre su origen; reacción de hipersensibilidad a dupilumab, falla de la respuesta en un sitio específico, una reacción similar a la dermatitis seborreica a las especies faciales de *Malassezia*, un brote paradójico de dermatitis alérgica de contacto o una combinación de estos. Sin embargo, hay evidencia que apoya y refuta cada teoría.

Se debe tener claro que el enrojecimiento facial no es un diagnóstico sino un signo, por lo que los dermatólogos tratantes deben determinar el diagnóstico

subyacente aprovechando al máximo su perspicacia clínica. Debido a que el enrojecimiento facial es causado por diferentes factores en pacientes individuales, revelar el diagnóstico subyacente es el primer paso para abordar este problema¹².

• Infecciones

Debido a su mecanismo de acción de dupilumab, dirigido selectivamente a la inflamación de tipo 2, que no son cruciales para los mecanismos de defensa del huésped contra la mayoría de los agentes infecciosos, excepto los endoparásitos, específicamente los helmintos intestinales¹³, por lo cual no se ha asociado con eventos adversos significativos relacionados con infecciones, que a menudo se observan con anticuerpos monoclonales que afectan a la respuesta inmunitaria de tipo 1 mediadas por α , como las terapias con factor de necrosis antitumoral α ^{14,15}.

El tratamiento con dupilumab no aumenta el riesgo de infección en general y se asocia con tasas más bajas de infecciones graves y tasas más bajas de infecciones cutáneas no herpéticas, en comparación con el placebo.

Las tasas de infecciones por herpes virus son ligeramente más altas con dupilumab, principalmente las debidas al herpes oral, pero las infecciones clínicamente importantes por virus herpes, como el herpes zóster y el eccema herpético, son más bajas con dupilumab que con placebo¹⁴.

Otros efectos secundarios

Incluyen reacciones en el lugar de la inyección⁶. En niños, el tratamiento fue bien tolerado a largo plazo y la reacción adversa más frecuente fue la nasofaringitis¹⁶.

Es importante señalar que en los estudios pivotaes, ningún paciente tuvo que suspender el uso de dupilumab, debido a estos efectos secundarios.

TRANSICIÓN DE AGENTES SISTÉMICOS CONVENCIONALES A DUPILUMAB

Dado que no se esperan interacciones farmacológicas directas con los inmunosupresores clásicos cuando se usa dupilumab, desde un punto de vista farmacológico no hay preocupaciones sobre una terapia de seguimiento inmediata y apropiada para la indicación o un uso combinado de dupilumab con un inmunosupresor convencional¹⁷.

Al iniciar dupilumab, las terapias sistémicas concurrentes pueden reducirse de acuerdo con la respuesta clínica luego de la introducción de dupilumab, excepto en casos de eventos adversos o intolerancia al agente sistémico tradicional que requieran una suspensión tan abrupta como lo permita el problema de seguridad¹⁸. (Tabla 7)

Tabla 7

Semana	Dosis de Dupilumab	% de máximo efecto clínico de Dupilumab	% dosis de inmunosupresor	Ejemplo de dosis de Ciclosporina A	Ejemplo de dosificación de Metotrexato	Ejemplo de dosificación de Mofetil micofenolato
0	Dosis de carga	0%	100%	100 mg Dos veces al día	25 mg semanal	1000 mg Dos veces al día
3	Después de la dosis de mantenimiento 1	50%	50%	50 mg Dos veces al día	12,5 mg semanal	500 mg Dos veces al día
5	Después de la dosis de mantenimiento 2	75%	25%	25 mg Dos veces al día	7,5 mg semanal	250 mg Dos veces al día
8	Dosis de mantenimiento 3	87,5%	12,5%	25 mg Una vez al día	5 mg semanal	250 mg Una vez al día
12	Dosis de mantenimiento 5	90 - 100%	0%	0	0	0

REFERENCIAS

1. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepletowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadhari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.
2. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Beazley B, Bansal A, Shumel B. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282-1293.
3. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Lockshin B, Kosloski MP, Kamal MA, Davis JD, Sun X, Pirozzi G, Graham NMH, Gadhari A, Eckert L, Ruddy M, Bansal A. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Feb;35(2):464-475.
4. Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1090.
5. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, Beck LA, Guttman-Yassky E, Pariser D, Blauvelt A, Weisman J, Lockshin B, Hultsch T, Zhang Q, Kamal MA, Davis JD, Akinlade B, Staudinger H, Hamilton JD, Graham NMH, Pirozzi G, Gadhari A, Eckert L, Stahl N, Yancopoulos GD, Ruddy M, Bansal A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Jan 1;156(1):44-56.
6. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020 Jan;50(1):5-14.
7. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):139-147.
8. Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jun;104(6):776-779.
9. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, Prens E, Asbell P, Akpek E, Corren J, Bachert C, Hirano I, Weyne J, Korotzer A, Chen Z, Hultsch T, Zhu X, Davis JD, Mannent L, Hamilton JD, Teper A, Staudinger H, Rizova E, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B, Ardeleanu M, Wollenberg A. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):459-473.
10. Francuzik W, Alexiou A, Worm M. Safety of dupilumab in patients with atopic dermatitis: expert opinion. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Sep;20(9):997-1004.
11. Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS, Leshem YA, Vestergaard C, Deleuran M, Drucker AM, Foelster-Holst R, Traidl-Hoffmann C, Eyerich K, Taieb A, Su JC, Bieber T, Cork MJ, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, Wollenberg A. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy - international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1224-1231.
12. Kamata M, Tada Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov*. 2021 Jul 30;1(3):100042.
13. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015 May;15(5):271-82.
14. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaçi D, de Bruin-Weller M, Deleuran M, Silverberg JI, Ferrandiz C, Fölster-Holst R, Chen Z, Graham NMH, Pirozzi G, Akinlade B, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun;20(3):443-456.
15. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013;5:79-99.
16. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, Akinlade B, Boklage S, Guillemin I, Kosloski MP, Kamal MA, O'Malley JT, Patel N, Graham NMH, Bansal A. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021 May;184(5):857-870.
17. Wohlrab J, Mrowietz U, Weidinger S, Werfel T, Wollenberg A. Handlungsempfehlung zur Therapieumstellung von Immunsuppressiva auf Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis [Recommendations when switching therapy from immunosuppressive drugs to dupilumab in patients with atopic dermatitis]. *Hautarzt*. 2021 Apr;72(4):321-327.
18. Ludwig CM, Kruse JM, Price KN, Lio PA, Shi VY. A practical guide for transitioning from classical immunosuppressants to dupilumab in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2021 Aug;32(5):503-506.

INHIBIDORES JAK-STAT SISTÉMICOS

La vía de señalización intracelular Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) es utilizada por diversas citoquinas, incluyendo interleuquinas, interferones (IFNs) y otras moléculas, para la transmisión de señales desde la membrana celular al núcleo. Posterior a la unión de un ligando extracelular, las proteínas JAK intracelulares que a su vez están asociadas a receptores de citoquinas, se activan, lo que determina la fosforilación de moléculas intracelulares iniciando así una cascada de señalización intracelular y la eventual regulación de la transcripción de numerosos genes. La familia de las cinasas JAK incluye JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2¹⁻³.

Muchas citoquinas inflamatorias y otras moléculas coordinan y regulan la respuesta inmune mediante la señalización de la vía JAK/STAT, que resulta indispensable para la correcta función inmunológica y hematopoyética⁴. De esta forma, la vía JAK/STAT se transforma en una diana terapéutica importante para el manejo de diferentes enfermedades inflamatorias inmunomediadas³.

Los inhibidores de JAK (JAKi) son moléculas pequeñas que inhiben la actividad cinasa de las JAK, disminuyendo de forma efectiva la transducción intracelular de la vía JAK/STAT³.

A la fecha, los JAKi han mostrado eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas, tales como Dermatitis Atópica (DA), alopecia areata (AA), psoriasis y vitiligo, sin embargo nuevos JAKi se encuentran en desarrollo y estudio para estas y otras condiciones dermatológicas e inmunológicas⁴.

Otra de las ventajas de los JAKi es su pequeño tamaño, lo que hace que las moléculas penetren fácilmente la barrera epidérmica y se puedan usar en formulaciones tópicas⁵.

En términos del perfil de seguridad, la mayoría de los efectos adversos descritos son leves a moderados, siendo los más frecuentes las infecciones de vías respiratorias altas, urinarias y gastrointestinales³. Independiente de lo anterior se recomienda tener las siguientes precauciones⁶:

- Screening de cancer según riesgo/edad previo inicio
- Precaución en pacientes con >2 parientes primer grado con cancer
- Precaución en pacientes > 65 años con riesgo metabólico y/o CV
- Usar con precaución en paciente con antecedentes de tromboembolismo venoso, fumadores y discutir uso en pacientes con TRH/ACO
- Utilizar la mínima dosis necesaria para controlar enfermedad

En nuestro país se encuentran 3 JAKi disponibles: Baricitinib (inhibidor JAK1/JAK2), Abrocitinib y Upadacitinib (ambos inhibidores selectivos JAK1), con distintas tasas de respuesta entre ellos, pero altamente efectivos comparado con placebo. Los resultados de los estudios fase 3 de estas tres moléculas se resumen en la siguiente tabla 8.

Tabla 8 (parte 1)

JAKi	Estudio	Dosis (mg)	Endpoints Primarios	Resultado logrado (% pacientes, valor p <0.05)	Efectos adversos		
Baricitinib JAK1/JAK2 ⁷⁻¹²	BREEZE-AD1	1, 2, 4	vIGA-AD (0, 1) Sem 16	1 mg: 11.8%	Nasofaringitis, herpes simple, cefalea		
	BREEZE-AD2			2 mg: 11.4%			
	BREEZE-AD3	2, 4	vIGA-AD (0, 1) - Sem 16, 36, 52 - Sem Terapia continua 32, 52, 68:	4 mg: 16.8%		Nasofaringitis, , cefalea, aumento CK, diarrea	
	BREEZE-AD4	2, 4	EASI 75 Sem 16	2 mg: 8.8%		Respondedores terapia continua 2 mg: 16 sem 46.3% →68 sem 59.3% 4 mg: 16 sem 45.7% →68 sem 47.1%	
	BREEZE-AD5	1, 2	EASI 75 Sem 16	4 mg: 32%		Nasofaringitis, herpes simple, influenza, aumento CK	
	BREEZE-AD6	2	EASI 75 Sem 16	1 mg: 13%		Infección respiratorio alta, diarrea, ITU	
	BREEZE-AD7	2, 4	EASI 75 Sem 16	2 mg: 30%		Nasofaringitis, cefalea, aumento CK, diarrea	
Abrocitinib JAK1 ¹³⁻¹⁸	JADE MONO 1	100, 200	IGA-AD (0, 1) Sem 12	2 Mg: 15%	Nasofaringitis, foliculitis, acné , herpes simple		
			EASI 75 Sem 12	4 mg: 31%			
	JADE MONO 2		IGA-AD (0, 1) Sem 12	100 mg: 24%	Nausea, nasofaringitis, cefalea, infección respiratorio alta		
			EASI 75 Sem 12	200 mg: 44%			
	JADE COMPARE	100, 200 Dupilumab 300	IGA-AD (0, 1) Sem 12	100 mg: 40%		Nausea, nasofaringitis, cefalea, acné, vómitos	
			EASI 75 Sem 12	200 mg: 63%			
	JADE TEEN		100, 200	IGA-AD (0, 1) Sem 12	100 mg: 28.4%	Abrocitinib: Nausea, nasofaringitis, cefalea, acné, herpes zoster Dupilumab: Conjuntivitis, nasofaringitis, cefalea	
				EASI 75 Sem 12	200 mg: 38.1%		
	JADE REGIMEN	100, 200		IGA-AD (0, 1) Sem 12	100 mg: 44.5%		Nausea, infección respiratoria alta, infecciones herpéticas
				EASI 75 Sem 12	200 mg: 61%		
JADE EXTERNO	100, 200		Perdida de respuesta, que requiriera terapia de mantención	100 mg: 36.6%	Nasofaringitis, infecciones herpéticas, aumento CK, acné		
			EASI 75	200 mg: 48.4%			
JADE EXTERNO		100, 200	PP-NRS4	Dupilumab 300 mg: 36.5%			
			PP-NRS4	100 mg: 58.7%			
JADE EXTERNO	100, 200		PP-NRS4	200 mg: 70.3%	Nasofaringitis, náusea, acné, cefalea		
			PP-NRS4	Dupilumab 300 mg: 58.1%			
JADE EXTERNO		100, 200	PP-NRS4	100 mg: 41.6%			
			PP-NRS4	200 mg: 46.2%			
JADE EXTERNO	100, 200		PP-NRS4	100 mg: 68.5%			
			PP-NRS4	200 mg: 72%			
JADE EXTERNO		100, 200	PP-NRS4	Probabilidad de brote durante mantención Placebo: 80.9%			
			PP-NRS4	100 mg: 42.6%			
JADE EXTERNO	100, 200		PP-NRS4	200 mg: 18.9%			
			PP-NRS4	200 mg: 18.9%			
JADE EXTERNO		100, 200	PP-NRS4	Respondedores Dupilumab 100 mg: 90.2%			
			PP-NRS4	200 mg: 93.5%			
JADE EXTERNO	100, 200		PP-NRS4	No respondedores Dupilumab 100 mg: 67.7%			
			PP-NRS4	200 mg: 80%			
JADE EXTERNO		100, 200	PP-NRS4	Respondedores Dupilumab 100 mg: 81.6%			
			PP-NRS4	200 mg: 89.7%			
JADE EXTERNO	100, 200		PP-NRS4	No respondedores Dupilumab 100 mg: 37.8%			
			PP-NRS4	200 mg: 77.3%			

Tabla 8 (parte 2)

JAKi	Estudio	Dosis (mg)	Endpoints Primarios	Resultado logrado (% pacientes, valor p <0.05)	Efectos adversos	
Upadacitinib JAK1 ¹⁹⁻²²	MEASURE UP1	15, 30	EASI 75 Sem 16	15 mg: 69.6% 30 mg: 79.7%	Acné, infección respiratorio alta, nasofaringitis, cefalea, aumento CK	
			vIGA-AD (0, 1) Sem 16	15 mg: 48.1% 30 mg: 62%		
			MEASURE UP2	EASI 75 Sem 16		15 mg: 60.1% 30 mg: 72.9%
			vIGA-AD (0, 1) Sem 16	15 mg: 38.8% 30 mg: 52%		
	AD UP	15, 30	EASI 75 Sem 16	15 mg: 64.3% 30 mg: 76.9%	Acné, nasofaringitis, aumento CK, infecciones herpéticas, cefalea	
			vIGA-AD (0, 1) Sem 16	15 mg: 39.3% 30 mg: 58.4%		
	HEADS UP	30 Dupilumab 300	EASI 75 Sem 16	30 mg: 71% Dupilumab 300 mg: 61.1%	Upadacitinib: Acné, nasofaringitis, cefalea, aumento CK Dupilumab: Conjuntivitis, nasofaringitis, cefalea	
	RISING UP	15, 30	Incidencia de eventos adversos	Acné 15 mg + TCS: 56% 30 mg + TCS: 64% Herpes Zoster 15 mg + TCS: 0% 30 mg + TCS: 4.4%	Anemia 15 mg + TCS: 0% 30 mg + TCS: 1.1% Neutropenia 15 mg + TCS: 1.1% 30 mg + TCS: 4.4%	Aumento CK 15 mg + TCS: 1.1% 30 mg + TCS: 2.2%

REFERENCIAS

- Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O’Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(1):25–36. [PubMed: 26633291]
- O’Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015; 66:311–328. [PubMed: 25587654]
- García-Melendo C, Cubiró X et al. *Actas Dermosifil.* 2021 112: 503-515
- Damsky W, King B. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *Am Acad Dermatol.* 2017 April; 76(4): 736–744
- P.C.M. Van de Kerkhof. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin.*, 33 (2015), pp. 73-77
- Elmariah SB, Smith JS, Merola JF. JAK in the [Black] Box: A Dermatology Perspective on Systemic JAK Inhibitor Safety. *Am J Clin Dermatol.* 2022 Jul;23(4):427-431.
- Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, King BA, Thyssen JP, Silverberg JI, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-Yassky E, Beck LA, Janes JM, DeLozier AM, Gamalo M, Brinker DR, Cardillo T, Nunes FP, Paller AS, Wollenberg A, Reich K. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020 Aug;183(2):242-255.
- Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, Sun L, Cardillo T, Nunes FP, Reich K. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2021 Jun 1;157(6):691-699.
- Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP, Ghislain PD, Dutronc Y, Liao R, Yang FE, Brinker D, DeLozier AM, Meskimen E, Janes JM, Eyerich K; BREEZE-AD4 study group. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* 2022 Sep;187(3):338-352.
- Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, Zirwas M, Maverakis E, Han G, Guttman-Yassky E, Marnell D, Bissonnette R, Waibel J, Nunes FP, DeLozier AM, Angle R, Gamalo M, Holzwarth K, Goldblum O, Zhong J, Janes J, Papp K. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jul;85(1):62-70.
- Bieber T, Katoh N, Simpson EL, de Bruin-Weller M, Thaçi D, Torrelo A, Sontag A, Grond S, Issa M, Lu X, Cardillo T, Holzwarth K, Thyssen JP. Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2023 Dec;34(1):2161812.

12. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, Kaszuba A, Kolodsick J, Yang FE, Gamalo M, Brinker DR, DeLozier AM, James JM, Nunes FP, Thyssen JP, Simpson EL. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Dec 1;156(12):1333-1343.
13. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Jul 25;396(10246):255-266.
14. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, Biswas P, Valdez H, DiBonaventura M, Nduaka C, Rojo R. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Aug 1;156(8):863-873
15. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1101-1112.
16. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, Yao Z, Takahashi H, Barbarot S, Feeney C, Zhang F, DiBonaventura M, Rojo R, Valdez H, Chan G. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 Oct 1;157(10):1165-1173.
17. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, Gubelin W, Simpson EL, Valenzuela F, Criado PR, Leibold MG, Feeney C, Khan T, Biswas P, DiBonaventura M, Valdez H, Cameron MC, Rojo R. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jan;86(1):104-112.
18. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, Zhang F, Chan GL, Cameron MC, Yin NC. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* 2022 Aug;87(2):351-358.
19. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, Thaçi D, Chu CY, Hong HC, Katoh N, Paller AS, Calimlim B, Gu Y, Hu X, Liu M, Yang Y, Liu J, Tenorio AR, Chu AD, Irvine AD. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168.
20. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, Rosmarin D, Lynde C, Liu J, Gamelli A, Zeng J, Ladizinski B, Chu AD, Reich K. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Mar;149(3):977-987.e14.
21. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, Prajapati VH, Lio P, Hu X, Wu T, Liu J, Ladizinski B, Chu AD, Eyerich K. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 Sep 1;157(9):1047-1055.
22. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, Liu J, Sasaki T, Chu AD, Teixeira HD, Saeki H. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int.* 2021 Dec 20;6:27-36.

CONCLUSIÓN

En conclusión, esta guía clínica para el manejo de la dermatitis atópica nos entrega a los profesionales médicos recomendaciones y estrategias prácticas para diagnosticar y tratar esta condición cutánea crónica de forma efectiva.

Esta guía clínica cubre varios aspectos de la dermatitis atópica desde la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y diagnósticos diferenciales. Se entregan aspectos teóricos y recomendaciones sobre tratamientos tópicos, medicamentos sistémicos y tratamientos emergentes que se encuentran disponibles en nuestro país.

Enfatiza además la importancia del diagnóstico de certeza y el tratamiento personalizado basado en el paciente y la severidad de su enfermedad. Recalcando el manejo multidisciplinario de los pacientes con dermatitis atópica que incluye profesionales de la salud, los mismos pacientes y sus familias.