

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL  
DUPILUMAB POR VÍA PARENTERAL VERSUS  
CORTICOSTEROIDES TÓPICOS EN EL  
TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA DE  
MODERADA A SEVERA EN PACIENTES MAYORES DE  
18 AÑOS A NIVEL INTERNACIONAL**

**HELEN VÁSQUEZ QUIRÓS**

**SAN JOSÉ, DICIEMBRE, 2018**

## Agradecimiento

Al primero que le agradezco es a Dios.

Seguidamente, le doy infinitas gracias a quien por hoy estoy aquí, a mi madre. Ella ha sido, es y será la pieza más importante de este proyecto, y esto es un logro tanto de ella como mío. Gracias, mamita por todo lo que has hecho por mí; el sacrificio de tantos años alejadas ha valido la pena y por el cual hemos luchado juntas.

A mi hermano del alma, gracias por apoyarme desde el inicio en que deseé estudiar esta carrera, y por brindarme la felicidad de tenerlo en mi vida todos los días.

A mi papá, a quien tengo presente siempre; espero que te sientas contento de quién soy y lo que he logrado.

A mi hermana mayor, Laura, le estoy profundamente agradecida por haberme ayudado cada vez que pudo, y quien ha sido elemental para culminar este proceso. A su esposo, Genaro, le agradezco su apoyo y escucha.

A la familia Arias León Arguedas, les agradezco sus muestras de apoyo, hospitalidad, generosidad y cariño hacia mi persona.

Alejandro, mi novio, gracias por estar siempre ahí; sin usted no hubiera sido lo mismo y su persona ha hecho de este logro algo más enriquecedor. Agradezco a Dios y a la Virgen por su compañía cada día.

A mi querida amiga de la universidad, Dani, gracias por demostrarme su cariño y bondad; una de las personas más buenas que me he topado en el camino y que fue parte relevante para salir adelante en cada curso y obstáculo que se presentó en la carrera.

Por último, agradezco a mi tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez, por su tiempo y colaboración, así como a la Dra. Eva Diana y su esposo; gracias por su apoyo.

Gracias de todo corazón a todos.

## Contenido

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>Planteamiento del Problema .....</b>	<b>9</b>
<b>Objetivo general .....</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>11</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>12</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA.....</b>	<b>20</b>
<b>Generalidades de la piel .....</b>	<b>20</b>
<b>Anatomía de la piel.....</b>	<b>21</b>
Estructura de la piel. ....	21
Epidermis. ....	22
Basal o germinativo. ....	23
Espinoso o de Malpighi.....	23
Granuloso. ....	23
Lúcido.....	24
Córneo. ....	24
Dermis. ....	25
Hipodermis. ....	26
Funciones de la piel. ....	26
Órgano estético.....	27
Órgano sensorial y erógeno.....	27
Órgano protector.....	27
Queratógena.....	28
Melanógena. ....	29
Sebácea.....	30
Sudorípara.....	31
Termorregulación.....	31

Órgano metabólico.....	31
Inmunológica.....	32
<b>Alteraciones dermatológicas .....</b>	<b>33</b>
<b>Vesículas y ampollas.....</b>	<b>36</b>
<b>Pápula .....</b>	<b>37</b>
<b>Costra.....</b>	<b>38</b>
<b>Atrofia.....</b>	<b>39</b>
<b>Escama .....</b>	<b>40</b>
<b>Excoriación (excoriado).....</b>	<b>42</b>
<b>Liquenificación .....</b>	<b>42</b>
<b>Prurigo.....</b>	<b>43</b>
<b>Eccematoso .....</b>	<b>44</b>
<b>Dermatitis atópica .....</b>	<b>46</b>
<b>Epidemiología .....</b>	<b>48</b>
Gravedad de la enfermedad.....	49
Morbilidad y costo.....	49
<b>Fisiopatología.....</b>	<b>50</b>
Factores ambientales.....	57
Vida urbana versus rural. ....	58
<b>Manifestaciones clínicas .....</b>	<b>59</b>
<b>Criterio de diagnóstico.....</b>	<b>68</b>
<b>Diagnóstico diferencial.....</b>	<b>75</b>
<b>Abordaje terapéutico.....</b>	<b>76</b>
<b>Recomendaciones y medidas generales.....</b>	<b>76</b>
Higiene.....	76
Vestimenta.....	77

Ejercicio físico.....	78
Factores medioambientales.....	79
Alimentación.....	79
<b>Intervenciones no farmacológicas.....</b>	<b>80</b>
Emoliente.....	80
Protección y reparación de barreras.....	81
Mantener una barrera de piel intacta.....	82
Emolientes.....	82
<b>Terapia farmacológica.....</b>	<b>83</b>
Tratamiento tópico: Corticosteroides.....	83
Mecanismo de acción.....	85
Clasificación.....	89
Vehículos y absorción.....	92
Indicaciones y duración del tratamiento.....	95
Contraindicaciones.....	97
Efectos adversos.....	98
Atrofia y telangiectasias.....	99
Estrías.....	99
Acné o dermatitis acneiformes.....	99
Dermatitis tipo rosácea/rosaceiforme.....	100
Adicción/síndrome de abstinencia a esteroides.....	100
Dermatitis por contacto alérgica a esteroides.....	100
Cambios en la pigmentación.....	101
Empeoramiento de infecciones cutáneas.....	101
Efectos adversos sistémicos.....	101
Tratamiento sistémico: Dupilumab.....	102
Anticuerpos monoclonales.....	102
Anti IL-4/IL-13: Dupilumab.....	103
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>106</b>
<b>Método.....</b>	<b>106</b>

<b>Fuentes de información .....</b>	<b>106</b>
<b>Categoría de análisis.....</b>	<b>110</b>
<b>Categoría 1. Eficacia y seguridad del uso de corticosteroides tópicos en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos.....</b>	<b>111</b>
<b>Categoría 2. Efectividad y seguridad del Dupilumab en el tratamiento de DA de moderado-severo en mayores de 18 años.....</b>	<b>111</b>
<b>Categoría 3. Comparar la efectividad del Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos mayores, en contraste con los corticosteroides tópicos.....</b>	<b>112</b>
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>113</b>
<b>Categoría 1. Eficacia y seguridad del uso de corticosteroides tópicos en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos.....</b>	<b>113</b>
<b>Categoría 2. Efectividad y seguridad del Dupilumab en el tratamiento de DA de moderado-severo en mayores de 18 años.....</b>	<b>122</b>
<b>Categoría 3. Comparar la efectividad del Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos mayores, en contraste con los corticosteroides tópicos.....</b>	<b>127</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>134</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>134</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>135</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>137</b>

## Tablas

Tabla 1. Funciones de la piel .....	26
Tabla 2. Lesiones dermatológicas elementales .....	35
Tabla 3. Formas de presentación según la edad del paciente .....	67
Tabla 4. Criterios de Hanifin y Rajka. Revisados por la American Academy of Dermatology ....	70
Tabla 5. Criterios universales sugeridos por la American Academy of Dermatology para dermatitis atópica .....	71
Tabla 6. Criterios para el diagnóstico de Dermatitis Atópica.....	72
Tabla 7. Principales “scores” en la valoración de la severidad de la dermatitis atópica.....	74
Tabla 8. Composición y propiedades beneficiosas de la harina de avena coloidal.....	81
Tabla 9. Clasificación estadounidense de los esteroides tópicos .....	90
Tabla 10. Corticoides tópicos clasificados según la potencia (Clasificación de Martindale de 1993).....	90
Tabla 11. Cantidad de esteroide necesaria en cada área del cuerpo basada en unidades de la punta del dedo.....	94
Tabla 12. Cantidades de aplicación de corticosteroides tópicos en adultos según localización de la lesión.....	95
Tabla 13. Principales efectos adversos de los esteroides tópicos.....	98
Tabla 14. Notas de información .....	107
Tabla 15. Comparación de la efectividad de los corticosteroides tópicos versus Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa .....	128
Tabla 16. Comparación de la seguridad de los corticosteroides tópicos versus Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa .....	129

## Figuras

Figura 1. Esquema tridimensional de la piel.....	22
Figura 2. Estructura anatómica de piel y anexos.....	25
Figura 3. Esquema de la queratopoyesis .....	29
Figura 4. Función melanógena de la piel.....	30
Figura 5. Categoría morfológica de lesiones y enfermedades de la piel.....	33
Figura 6. Topografía. Las enfermedades de la piel tienen diferente topografía; el conocimiento de esta es clave para el diagnóstico.....	34
Figura 7. Vesículas.....	36
Figura 8. Ampollas.....	37
Figura 9. Pápulas confluentes, vesículas, erosiones y costras en el dorso de la mano izquierda en un trabajador de la construcción con alergia a los cromatos .....	38
Figura 10. Hinchazón de la cara, eritema confluyente, pápulas, microvesículas, descamación y formación de costras.....	39
Figura 11. B. Pigmentación y telangiectasis por abuso de corticosteroides tópicos.....	40
Figura 12. A) Eritema, fisuras y descamación. B) Hiperqueratosis, descamación y fisuras. Hay mínima formación de pústulas .....	41
Figura 13. Excoriación después de un rascado .....	42
Figura 14. Liquenificación no solo ocurre en los grandes pliegues de flexión, sino que también afecta la cara de esta mujer de 53 años.....	43
Figura 15. Lesiones extremadamente pruriginosas, confluentes, papulares, erosivas con formación de costras y descamación acompañada de liquenificación de la frente, nariz y carrillos después de la exposición a polvo de madera de pino .....	44
Figura 16. Eccema.....	45
Figura 17. Dermatitis aguda. Eccema.....	46
Figura 18. Dermatitis crónica. Liquenificación .....	47
Figura 19. Factores involucrados en el desarrollo y mantenimiento de la dermatitis atópica.....	50
Figura 20. Visión general de la patogénesis de la dermatitis atópica (EA) y posibles dianas terapéuticas para la terapia biológica .....	51
Figura 21. Comparación de la situación de la respuesta humoral entre una piel sana y los diferentes estadios de DA .....	56

Figura 22. Círculo vicioso del paciente atópico.....	60
Figura 23. Patologías englobadas en el concepto de atopía: Tríada atópica .....	61
Figura 24. Topografía de las lesiones de dermatitis atópica de acuerdo con la edad.....	61
Figura 25. Eccema del lactante, no hay afección nasal .....	62
Figura 26. Eccema del lactante, fase eritrodérmica .....	63
Figura 27. Topografía de la dermatitis atópica en el niño .....	63
Figura 28. Dermatitis atópica del escolar .....	64
Figura 29. A. Dermatitis atópica del escolar, afección de pliegues. B. Dermatitis atópica en fase eccematosa .....	65
Figura 30. A. Dermatitis atópica del adulto. B. Pliegue de Dennie-Morgan. C. Dermatitis atópica del adulto. D. Dermatitis atópica diseminada .....	66
Figura 31. Esquemas topográficos de la neurodermatitis diseminada en la edad escolar y en el adulto .....	67
Figura 32. Ejemplo de aumento de (A) piel sana, comparada con (B) estadio controlado, (C) estadio agudo, (D) estadio subagudo y (E) estadio crónico de piel afectada por DA.....	68
Figura 33. Valoración de la gravedad de la dermatitis atópica. Índice SCORAD.....	75
Figura 34. Cortisol.....	84
Figura 35. Atopic Dermatitis (Eczema).....	86
Figura 36. Los alérgenos ingresan al cuerpo a través de una barrera cutánea defectuosa, lo que lleva a la activación de las células TH <sub>2</sub> , que desencadenan el sistema inmunitario adaptativo. Las células TH <sub>2</sub> promueven la actividad de otras células y los factores que circulan por todo el cuerpo y causan alergias y eccemas atópicos .....	88
Figura 37. Formas farmacéuticas ordenadas de mayor a menor según la capacidad para aumentar la potencia del efecto a igualdad de principio activo, dosis y concentración en la formulación de corticosteroides tópicos .....	92
Figura 38. Algoritmo del plan escalonado de abordaje de la dermatitis atópica .....	96
Figura 39. Mecanismo de acción de Dupilumab: Dupilumab actúa sobre la subunidad $\alpha$ del receptor de la interleucina 4 (IL-AR $\alpha$ ). El IL-4R $\alpha$ es parte tanto de los receptores de la IL-4 tipos I y II como del receptor de la IL-13, de ahí que Dupilumab inhiba la señalización en cascada de las interleucinas IL-4 Y IL-13 .....	104

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica e inflamatoria de la dermis, carente de cura. Su prevalencia mundial es aproximadamente de un 25% en infantes y el 5% en personas mayores. Esta enfermedad tiende a manifestarse en la etapa temprana; sin embargo, se plantea que un 10% de adultos la padece. Además, se establece que el 20% de la población presenta DA en categoría de moderada a severa (Ferreira y Torres, 2018, p. 2).

De este modo, los autores Duelo, Escribano y Jiménez (2010) mencionan que el aumento de esta enfermedad ha tenido un cambio notorio en los países industrializados, estimando que se ha triplicado los casos en los últimos años, consecuencia del deterioro ambiental y la vida acelerada que mantienen las personas. Esto hace alusión a que la DA no solo está asociada a factores genéticos, disfunción de la epidermis y problemas inmunológicos (p. 206).

Asimismo, ellos aluden que la enfermedad logra disminuirse o hasta desaparecer en una parte de la población pediátrica. Sin embargo, una porción de ella persiste hasta la etapa madura, en la cual se continúa de una forma más agresiva. Por lo tanto, en la dermatitis atópica se pueden establecer mejorías o, al contrario, exacerbaciones, brotes frecuentes; por ejemplo, de dos o tres meses, o casos en los que se persiste durante un largo tiempo (p. 206).

En efecto, el grado de dermatitis atópica de moderada a severa que presenta el adulto, resultado de la persistencia en su infancia, llega a tener un impacto considerable en su calidad de vida, ya que, debido a su síntoma de prurito, suele tener afectaciones del sueño, relacionándose con alteraciones tanto a nivel emocional como físicas. Por otro lado, el gasto económico derivado de la compra de los fármacos, tratamientos del cuidado de la piel y consultas a los médicos, le suma un problema más a su situación (Baselga, 2003, p. 345).

De igual manera, la autora relata que la falta de adherencia al tratamiento y las indicaciones exigentes que deben seguir los pacientes durante su vida, y aunado a ello, la carencia

de mejorías a corto plazo, inclinan a la población a buscar terapias alternativas para erradicar su situación. Como consecuencia de esto, conforme el grado de dermatitis empeore, la efectividad de los fármacos se ve comprometida.

En las enfermedades dermatológicas como la dermatitis atópica, es frecuente el uso de esteroides tópicos, tanto así que es reconocido como tratamiento por excelencia de la DA. Sin embargo, la terapia se basa en aliviar los síntomas, sin dejar de lado los efectos perjudiciales que estos medicamentos ofrecen cuando no se realiza una indicación correcta de los mismos (Pulido, 2014, pp. 11-12).

Por otro lado, Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015) describen que solo el 1% del corticoesteroide tópico puesto sobre la piel se absorbe y es terapéuticamente activo, pero que con ese valor se obtienen diversas reacciones adversas, dentro de las cuales destacan: taquifilaxis, cambios de pigmentación, acné, atrofia cutánea, telangiectasias, entre otras (pp. 309-311). Por ello, antes de hacer uso de estos fármacos, se debe tener un diagnóstico certero para recomendar y seleccionar el esteroide más seguro y eficaz según la edad, tipo de dermatitis y el área de la lesión del paciente.

Adicionalmente, como resultado de la resistencia de las lesiones cutáneas ante la terapia tradicional, surgen los fármacos biológicos, con el fin de solucionar los síntomas que presenta esta enfermedad crónica y los efectos adversos que traen como consecuencia por su uso proactivo. En tal sentido, estos fármacos han demostrado una respuesta a esta situación, pero debido a que es una terapia muy reciente, carece de información científica de los posibles daños que causen. Por esta razón, a partir de diferentes ensayos, el Dupilumab manifestó eventos desfavorables en los participantes como: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, reacciones en el sitio de inyección, infecciones de la piel y conjuntivitis (Gooderham, Eshtiaghi, Hong, y Papp, 2018, pp. S34-S35).

Por consiguiente, se decide realizar una revisión bibliográfica de diferentes estudios científicos a nivel internacional, acerca de la fisiopatología y prevalencia de la dermatitis atópica durante los últimos 15 años. De igual forma, se revisa la información más actualizada del efecto

terapéutico de los corticosteroides tópicos para tratar la dermatitis atópica, considerados por ser los fármacos de primera línea y de los cuales se debe hacer uso racional y controlado en la categoría a evaluar. Es, a causa de los síntomas y signos agravantes de la DA, que surgen los fármacos biológicos, los cuales vienen a responder el desafío y problemática psicológica y social de quienes la padecen, por lo que, a partir de ese concepto, nace indagar la comparación de la terapia más antigua con la más actual.

Por las consideraciones anteriores, se plantea la siguiente pregunta: ¿Cómo puede el Dupilumab demostrar su viabilidad en comparación con los esteroides tópicos en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes mayores de 18 años?

### **Objetivo general**

Analizar la eficacia y seguridad del Dupilumab versus corticosteroides tópicos en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes mayores de 18 años a nivel internacional.

### **Objetivos específicos**

Indicar la efectividad y seguridad de los esteroides tópicos en el uso de la dermatitis atópica en categoría de moderada a severa en personas mayores de 18 años.

Mencionar la eficacia y seguridad del Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos.

Comparar la efectividad terapéutica del Dupilumab como nueva alternativa farmacológica para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa, en contraste con los corticosteroides tópicos.

## Justificación

La revisión propuesta surge a partir de la afectación que tienen los pacientes con dermatitis atópica (DA), de la que se desconoce la causa específica del porqué la padecen. Sin embargo, su principal síntoma radica en el intenso prurito, perjudicando la parte emocional y psicológica de la persona. Al tomar en consideración los diversos factores que la engloban, es una causa relevante de consulta farmacéutica, la cual no puede diagnosticar el grado de dermatitis presente en el paciente (Daudén, Lara, Mora y Sánchez, 2013, pp. 44-52).

Sobre la base de las consideraciones anteriores de dichos autores, es una patología que se presenta desde la niñez y que, en la mayoría de las ocasiones, reincide en la etapa adulta de una manera más agresiva, por lo que el tratamiento convencional, propuesto por los profesionales de salud desde los últimos años, no responde de forma efectiva ante las lesiones, y lo que se pretende es realizar intervenciones farmacológicas de calidad.

La DA es una afección inflamatoria crónica que se frecuenta de brotes y prurito constante, por lo general irresistible y con una xerosis perceptible. Se fundamenta estrechamente con cuatro principios: predisposición genética, alteración de la inmunidad, disfunción de la barrera epidérmica y factores ambientales; afectando un gran porcentaje de infantes, y considerándose la enfermedad crónica más prevalente en esa etapa (Garnacho, Moreno y Salino, 2013, pp.4-5).

En efecto, se cree que es autorresolutiva, soliendo mejorar a través de los años después de la adolescencia, pero, cuando no es el caso, el paciente continúa con los síntomas durante mucho tiempo. Estos factores causan un impacto en la calidad de vida tanto de los que la sufren como de sus familias; en tal sentido, es relevante tener un control de la dermatitis atópica de cada paciente, con el fin de tener un desarrollo personal y social óptimos.

Actualmente, es una enfermedad que está en continuo aumento y, por el desconocimiento de su origen, incide a una gran parte de la población adulta. Por ello, se evalúan nuevas alternativas terapéuticas, en las que se destacan los fármacos biológicos y en específico, el Dupilumab. Este ha demostrado efectividad en dermatitis atópica de moderada a severa en

pacientes mayores de 18 años, teniendo resultados comparativos con la terapia de primera línea, los corticosteroides; en este caso en presentación tópica (Silverberg, 2017, pp. 284-287).

Como consecuencia de esto, se trata de evidenciar a la población farmacéutica que la terapia farmacológica para los que sufren dermatitis atópica es individualizada, siendo de gran interés el abordaje y manejo terapéutico en dependencia de las diferentes manifestaciones clínicas, y que hoy día existen medicamentos monoclonales disponibles en el mercado para mejorar la calidad de vida de quienes la padecen.

Gómez (2015) refiere que la dermatitis atópica es un problema de salud pública, debido al incremento de su prevalencia, alterando la vitalidad de la persona, el gasto económico y la asociación en la progresión a diversas afecciones atopías. Asimismo, cita que carece de cura y que el único recurso es la aplicación de medidas preventivas, con el propósito de disminuir la incidencia, el aumento de otros padecimientos atópicos y las actuaciones inadecuadas de tratar la DA (p. 1).

Al seguir estas recomendaciones, la terapia farmacológica de la población con DA leve habitualmente no genera un gran problema. En cambio, los que presentan el grado de patología de moderada a severa es un desafío del día, debido a que los fármacos convencionales suprimen el sistema inmune de forma no selectiva y su uso es restringido como resultado de su toxicidad, principalmente por los efectos indeseables que producen. Por ende, la carencia de opciones terapéuticas efectivas para esa categoría de pacientes promueve la necesidad de nuevos tratamientos (Kraft y Worm, 2017, p. 302).

En España, según Álvarez (2017), el avance de las nuevas terapias biológicas ha sido un descubrimiento a enfermedades que no respondían a los tratamientos convencionales, debido a que los últimos años era casi irreal pensar en el uso de medicamentos monoclonales para tratar la DA, en el que solo se ha determinado para categoría de moderada a severa en la población adulta. Estos fármacos han modificado la perspectiva actual de la evolución de la enfermedad y el manejo de sus síntomas. El autor testifica que el Dupilumab ha sido el fármaco con los mejores resultados, en comparación con otros de su misma categoría (p. 24).

Megna et al. (2016), citados por Álvarez (2017), establecen que, debido a los efectos esperados por esta nueva terapia, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), definió al Dupilumab (nombre comercial Dupixent®) como una terapia innovadora, y en abril del 2017 lo aprobó para hacer uso del mismo en DA de moderada a severa en pacientes adultos, el único medicamento biológico indicado para dicha patología (p. 24).

### **Antecedentes**

El término “atopos” proveniente del griego, se define como raro, inusual, poco común. La primera descripción de la dermatitis atópica fue en 1808 por Robert Willan, considerándola muy parecida al prurigo. Después, Brocq y Jacquet establecieron, en 1891, el nombre de *neurodermatitis diseminada*, como si esta fuese ocasionada por un problema emocional. En 1892, Besnier relacionó la DA con rinitis y asma alérgico, reconociendo que la enfermedad tiene relación con los antecedentes familiares y fundamentando que el prurito es un síntoma común, pasando a llamarse “prurigo Besnier”. Luego de varios años, Perry determina la tríada: eczema atópico, rinitis alérgica y asma. Consiguientemente, a partir de los años 30, Hill y Sulzberger definen las manifestaciones cutáneas y reemplazan todas las denominaciones por dermatitis atópica, como se le conoce hasta el día de hoy (Guiote, 2006, p. 13).

A nivel internacional, se han venido realizando distintos estudios sobre el tema, y uno de ellos es el realizado por Kraft y Worm (2017), denominado “Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa”, el cual indica que la incidencia de dicha patología en la población a nivel mundial tiene un porcentaje aproximado de 2-5% en adultos y un 10-20% en infantes. Normalmente, la dermatitis atópica (DA) aparece inicialmente en la infancia; sin embargo, puede ocurrir en personas mayores. Por lo general, los niños muestran una resolución contra la enfermedad; no obstante, se sigue padeciendo DA en la etapa adulta. Además, recalca que la población más expuesta a padecer dermatitis atópica se presenta en los países muy desarrollados; de modo que se determinó, por medio de revisiones bibliográficas, que el Dupilumab ofrece una terapia innovadora para disminuir la incidencia de los casos ante la

resistencia de los tratamientos convencionales, demostrando un perfil de eficacia y seguridad favorable para tratar la DA.

Herrero y Moreno (2010), en su artículo “Protocolo de dermatitis atópica”, reafirman que en los grandes países hay una acentuación en la prevalencia de la DA, proporcionado por el estrés del día a día, la contaminación ambiental, la variación del clima, la temperatura y la humedad del entorno, los cuales son coadyuvantes en la alta predisposición de las personas. También, ratifican que la dermatitis atópica se manifiesta en la etapa temprana de la vida, y que el 2% de los pacientes reinciden después de las dos décadas de vida. En estos, la enfermedad suele ser de categoría severa. Es por ello que se logra, por medio de investigaciones, crear un protocolo de actuación dirigido a los farmacéuticos con base en los criterios de gravedad que presente el paciente.

En España, el estudio de PSEDA: “Impacto de la calidad de vida relacionada con la salud en población pediátrica y adulta española con dermatitis atópica”, elaborado por Daudén, Lara, Mora y Sánchez (2013), evaluó, con el uso de cuestionarios, la importancia del bienestar de la salud de los pacientes en relación con la DA moderada o severa, los cuales se ven afectados según el grado de severidad de las lesiones epidérmicas sin importar en qué parte del cuerpo se encuentren, siempre destacando su primordial síntoma: el prurito. Por lo tanto, se planteó considerar nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida del paciente, debido a que se mostró que el intenso prurito perturba el sueño, lo cual desarrolla cansancio, cambios de humor, ansiedad, depresión, rendimiento en el área educativa o laboral y la empatía interpersonal. Asimismo, el estudio indicó que un 23.5% de los adultos aseguró tener problemas en el deseo sexual y el 18.1% en la función sexual, consecuencia de la alteración mental que sufren los pacientes.

Con base en la información recopilada por Álvarez (2017), “Actualización en el Tratamiento Farmacológico de la Dermatitis Atópica”, publicado en España, se hace mención a que la dermatitis atópica carece de cura; sin embargo, se ofrecen métodos terapéuticos para resolver la sintomatología en dependencia de estos y de la respuesta de las lesiones. Precisamente, se basa en reparar, impedir las causas desencadenantes y procesos inflamatorios,

con el uso de tratamientos farmacológicos en el cuidado de la piel (emolientes, hidratantes), corticosteroides tópicos e inclusive terapia sistémica, entre otros. Como consecuencia de las múltiples terapias para tratar la enfermedad, determina que la importancia radica en valorar la correlación riesgo-beneficio según la necesidad del estado de la DA del paciente.

Asimismo, Álvarez (2017) asegura que los corticosteroides tópicos son la primera línea de tratamiento para combatir los síntomas de esta enfermedad desde hace mucho tiempo, ya que previenen y disminuyen las manifestaciones inflamatorias (brotes), prurito y quemazón de la piel. De igual forma, concluye que estos fármacos son seguros en cualquier grado de dermatitis atópica, tomando en consideración la lesión, su uso adecuado y racional de los mismos.

Adicionalmente, a través de una investigación a fondo y con base en su experiencia, Garnacho, Moreno y Salido (2013) sugieren que se debe tener manejo y conocimiento actualizado de tratamientos farmacológicos disponibles, y es así como determinan crear un esquema terapéutico del control de la dermatitis atópica, el cual menciona que el uso de corticoides tópicos es una alternativa efectiva y segura para tratarla, debido a que se puede aplicar en lesiones localizadas y en dependencia del caso, en menor o mayor potencia. En cuanto a su hábito, se procura emplear corticoides de potencia disminuida por períodos prolongados y, en caso contrario, los de mayor potencia, en pautas intermitentes junto a emolientes e hidratantes, dando un efecto similar al uso cotidiano de corticosteroides suaves o potencia media, lográndose evitar la probabilidad de manifestar efectos adversos indeseables, ya que se actúa de una forma consensuada y sistematizada.

Fernández y Armario (2011), en “Nuevas perspectivas terapéuticas en dermatitis atópica”, concluyen que el objetivo de la terapia farmacológica es el control de los síntomas y en ningún caso la rehabilitación de la patología; por lo que actualmente se proponen nuevas opciones terapéuticas, la aplicación de agentes biológicos, con el fin de pausar la inflamación causada por la atopía por medio del antagonismo selectivo de múltiples dianas moleculares. No obstante, no son fármacos que aseguren a ciencia cierta su seguridad y efectividad en el uso de la DA, debido a que carecen de suficiente prueba científica. A pesar de ello, hay información recopilada que

consta la utilización de estos fármacos monoclonales en relación con las características del paciente y ante la resistencia a otros tratamientos.

Dentro de estos fármacos biológicos, Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018), en su sitio web, pone a disposición de la población un tratamiento con dichas características, de nombre comercial DUPIXENT, el cual fue aprobado por la FDA en el 2017 para tratar a pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa que no responden a terapias tópicas usadas en la dermis, o que el uso de estas esté contraindicado. El medicamento puede emplearse concomitante con esteroides tópicos.

Además, a nivel nacional, Rivero (2016), en su publicación sobre dermatitis atópica, indica que la patología tiene una alta predisposición en la piel de coloración blanca y, al igual que los otros autores mencionados, afirma que en las zonas desarrolladas existe una mayor prevalencia en comparación con las regiones en subdesarrollo; además, que el número de pacientes está en transcurso de crecimiento cada día, a lo cual lo relacionan con el hábito de higiene, debido a que la falta de infecciones en edades tempranas beneficia el surgimiento de enfermedades atópicas, lo que da por concluido que una intervención, pronta y oportuna, crea la posibilidad de evitar una mayor sensibilización a los demás alérgenos en etapas posteriores de la vida.

También, Rivero (2016) calcula que un 10% de los habitantes lo sufre, siendo los pediátricos los más afectados. Estos pacientes suelen tener una tendencia del 50-80% a padecer asma o rinitis alérgica posterior a la enfermedad. De igual forma, el 65% de la población mejora su fenotipo conforme pasan los años. Se asocia la alergia a los alimentos como agente coadyuvante a padecer DA, y aunque aún no se establece con seguridad esta relación, se mantiene en discusión.

Por otra parte, Alvarado, et al. (2016), basados en el análisis de literatura relacionada con el tema y cuestionarios, en la elaboración de su escrito “Prevalencia de alergias en la población odontológica en Costa Rica”, 2016, manifiestan que las personas en las que perdura la dermatitis atópica en el período de lactancia o posterior a la infancia desarrollan padecimientos alérgicos:

rinitis con o sin conjuntivitis y asma, por lo que determinan que los factores hereditarios inducen a la susceptibilidad de atopías, con un valor a un 50% si se tiene un padre alérgico y, si ambos progenitores son alérgicos, el porcentaje aumenta a un 70% de posibilidad.

Según Acón (2014), lo principal es disminuir los síntomas, evitar las recaídas y tener en observación el comportamiento de las lesiones cutáneas. Es por ello que las terapias deben ser específicas para cada individuo en relación con la edad, localización, grado de dermatitis y, en general, con las manifestaciones clínicas. La autora fundamenta su conclusión en la higiene y protección de la piel, con el uso de tratamientos tópicos, sistémicos y, sobre todo, en la educación del paciente en el conocimiento de la enfermedad, de los controles y el racionalismo de los productos.

Ramírez (2014), en su artículo “El uso correcto de los esteroides tópicos en atención primaria”, describe que el de los esteroides tópicos es el tratamiento inicial para los problemas dermatológicos, ya sea para los infantes como en las personas adultas. Al tomar en consideración el vehículo, área de la piel, edad, características, localización y tiempo de la lesión y la fuerza del fármaco a utilizar, esto previene los efectos no deseados y la indicación más favorable. El autor determina que la clave está en identificar el tipo de paciente, con el fin de recomendarle el esteroide ideal.

Por lo tanto, Calderón (2013), en el manejo de la dermatitis atópica en atención primaria, comenta que la población se puede controlar con medidas en el cuidado de la piel y la utilización de los esteroides tópicos, pero, como es de esperar, no todos los pacientes se tratan de la misma forma, y esto conlleva como resultado el evaluar la respuesta a nuevas terapias que el mercado ofrece, surgiendo los fármacos monoclonales, como lo es el Dupilumab, producto de la resistencia de la enfermedad ante lo convencional.

Dadas las condiciones que anteceden, la DA representa en la actualidad todo un reto terapéutico que requiere de mucho conocimiento, ya que se debe tener la capacidad de individualizar el tratamiento en cada caso. Cabe agregar que, así como la prevalencia va en continuo aumento, de igual manera van las evoluciones de los nuevos tratamientos, los cuales

viene a ampliar el panorama ante una condición crónica que daña la calidad de vida del paciente. Es por ello que, a través de recopilaciones de información, se establece el cuestionamiento de la viabilidad del Dupilumab para tratar la DA de moderada a severa, en comparación con los esteroides tópicos en pacientes adultos (Garnacho, Moreno y Salido, 2013, p. 14).

## **CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA**

En este apartado se mostrará una visión más amplia del tema en estudio, en el que se brindará información de los aspectos y generalidades de la piel, además de las características que se distinguen en la dermatitis atópica, con el fin de acercarnos a diagnósticos más certeros. Consiguientemente, se brindarán las terapias farmacológicas más actualizadas y utilizadas de los profesionales de salud, y las nuevas terapias que las industrias farmacéuticas han creado ante esta problemática que afecta una parte de la población, la cual no encuentra solución ante los síntomas.

En este capítulo, la información, relacionada con las generalidades y anatomía de la piel, incluyendo su estructura y función, se fundamentará por medio de los siguientes autores: Arden, Flohr, Holden y Reynolds (2016), Arenas (2012), Boguniewicz, Eichenfield y Leung (2014), Gilchrest et al. (2012), Marks y Motley (2012) y Saúl (2015).

### **Generalidades de la piel**

La piel es una estructura de barrera que mide alrededor de 1.7 m<sup>2</sup>, que aísla el interior del cuerpo ante el medio externo, protegiéndonos de posibles daños potenciales que este ejerce. Está compuesta por diferentes tejidos que actúan entre sí, se interrelacionan; sin embargo, cada uno de ellos tiene su propia función. Como consiguiente, la piel recibe múltiples estímulos que perjudican su defensa y, debido a que cuenta con diversos tipos celulares, estos se pueden afectar por trastornos degenerativos y neoplásicos (Marks y Motley, 2012, p. 1).

Con base en los autores anteriores, se puede observar que las modificaciones, presentes en la piel, son variaciones significativas con respecto a la apariencia de una piel sana, ya que se perciben signos característicos que ejercen un llamado de alerta ante una posible eventualidad fisiológica cutánea. Es complicado entender la variación de una piel anormal y sus peculiaridades cuando se desconoce la composición y el rol de una piel en estado saludable. Por ende, a través de una perspectiva o visualización a fondo de la composición cutánea, se comprenden los

problemas que surgen cuando existe una alteración de las funciones vitales que cumple la piel (pp. 1-2).

### **Anatomía de la piel**

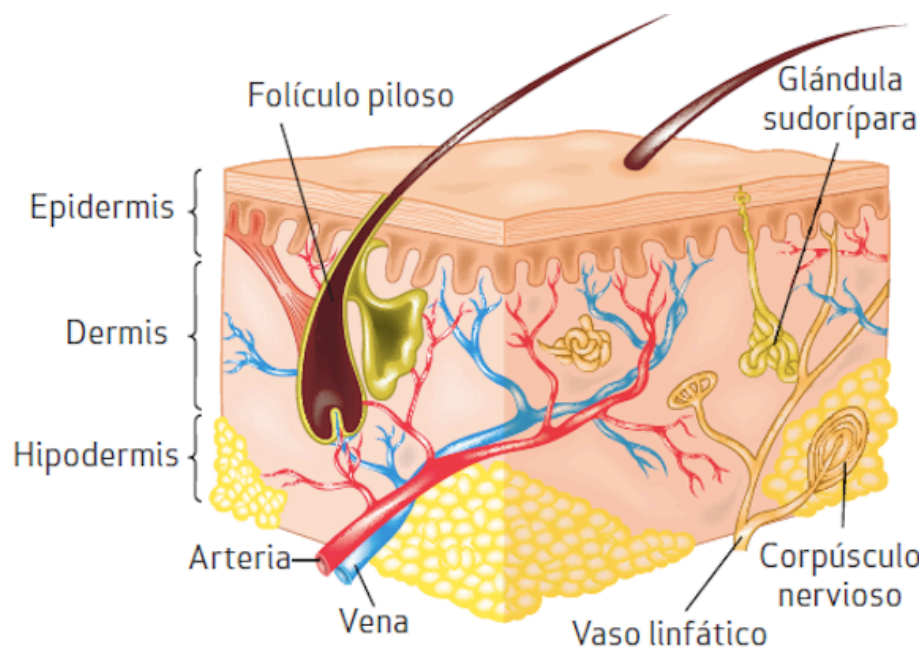
Según el autor Saúl (2015), la piel es un órgano complicado que rodea en forma de capa todo el cuerpo, con un espesor variable. La longitud varía conforme sean la medida y figura de la persona. Se estima que comprende un promedio de 1800 mililitros de sangre, revelando un valor del 30% de la sangre total del organismo. Por ende, se reconoce como la porción más grande y de mayor peso y volumen de un ser vivo, considerándose irremplazable, como lo son el órgano metabolizador y el cerebro, ya que, a través de pruebas realizadas hasta hoy, no se ha podido desarrollar piel artificial que realice las mismas funciones; solo una que otra capa de células epidérmicas (p. 2).

La superficie cutánea presenta rasgos lisos, resistentes, flexibles, elásticos, extensos, brillantes, acuosos y atractivos. Dichas cualidades difieren de un individuo a otro y en la persona en sí. Es por ello que se menciona que la piel tiene dos perspectivas: una expuesta, que nos separa del entorno y la interna, unificada al cuerpo, que nos protege de los efectos íntimos. En este propósito, la piel está formada por tres capas, las cuales se mencionarán a continuación, desde la más profunda a la más superficial: epidermis, dermis e hipodermis (Saúl, 2015, p. 2).

#### **Estructura de la piel.**

Como se mencionó anteriormente, a nivel histológico estas tres capas conforman la piel, las cuales están representadas de manera ilustrativa en la figura 1. En la capa más profunda, denominada *hipodermis*, se encuentran la aponeurosis, vainas tendinosas y huesos. La unificación entre la epidermis y dermis tiene rasgos ondulados; la capa media penetra en la superficial: tejido conjuntivo, vasos y nervios, que son las papilas dérmicas, y en medio de estas hay restos de epidermis, estimados interpapilares. Esta curvatura y las papilas dan lugar a la forma cuadrada que se observa (Saúl, 2015, p. 8).

Figura 1. Esquema tridimensional de la piel



Nota: Arenas (2012, p. 3).

### ***Epidermis.***

Es un epitelio plano, estratificado y queratinizado, compuesto por células denominadas *queratinocitos*, producidos en la capa más profunda; en la fase queratopoyética, mecanismo de maduración celular que genera queratinización, muerte y desprendimiento celular. Asimismo, se estima que este proceso tiene una duración de entre 15 y 20 días, variando en las distintas zonas del cuerpo y tomando en cuenta que, si ocurre una alteración, se desarrollan complicaciones como la descamación excesiva y a destiempo. La epidermis es una capa que está constituida por cinco estratos, los cuales se mencionarán a continuación, desde el interior hacia el exterior (Saúl, 2015, p. 9).

### *Basal o germinativo.*

Está constituido por una sola hilera de células cilíndricas, de núcleos basófilos, dispuestas perpendicularmente a la dermis, con frecuentes mitosis y en constante reproducción. Las células basales reciben irrigación e inervación de los vasos y nervios de las papilas dérmicas, y el 50% de la población, hija de cada división, contribuye al desarrollo de la epidermis. Es en el estrato basal donde se ha identificado la localización de las células madre epidérmicas, las cuales procuran la regeneración, reparación y mantenimiento de la piel (Saúl, 2015, p. 9).

### *Espinoso o de Malpighi.*

Está compuesto por diversas capas de células poliédricas, en forma de mosaico, que tienen una peculiaridad única de tener tonofibrillas, las cuales crean entre sí puentes de célula a célula; conociéndose como *desmosoma*. Estos dan cohesión a la epidermis, y cuando ocurre su destrucción, se distancian y experimentan modificaciones, proceso denominado *acantolisis*. El estrato espinoso y el germinativo se unen a través de desmosomas; este último en su lado profundo tiene hemidesmosomas que le ayudan a anclarse a la dermis. En efecto, la definición Malpighi se refiere a la conformación de los dos primeros estratos mencionados (Saúl, 2015, p. 9).

### *Granuloso.*

Se designa con ese nombre por los gránulos queratohialinos basófilos, prevaleciendo en gran cantidad en este nivel de capa, el cual se cree que es el precursor de la queratina. En este nivel es donde se desarrollan muchos componentes estructurales que la forman y las proteínas que los procesan. La última etapa de la diferenciación de las células granulosas contiene la muerte programada de la misma. La queratina es uno de los componentes más relevantes; esta determina de manera única los diversos tipos de piel, cabello, uñas y piel palmoplantar. Cabe agregar que es relevante en la función estructural, y además colabora en las señales intracelulares, respuesta al estrés, la apoptosis y la refutación a lesiones (Saúl, 2015, p. 10).

### *Lúcido.*

Este estrato solo se observa en la piel muy gruesa, como lo es en las palmas y plantas de los pies, compuesto principalmente de eleidina, la cual no tiene pigmentación, apariencia uniforme y sin estructura (Arenas, 2012, p. 2).

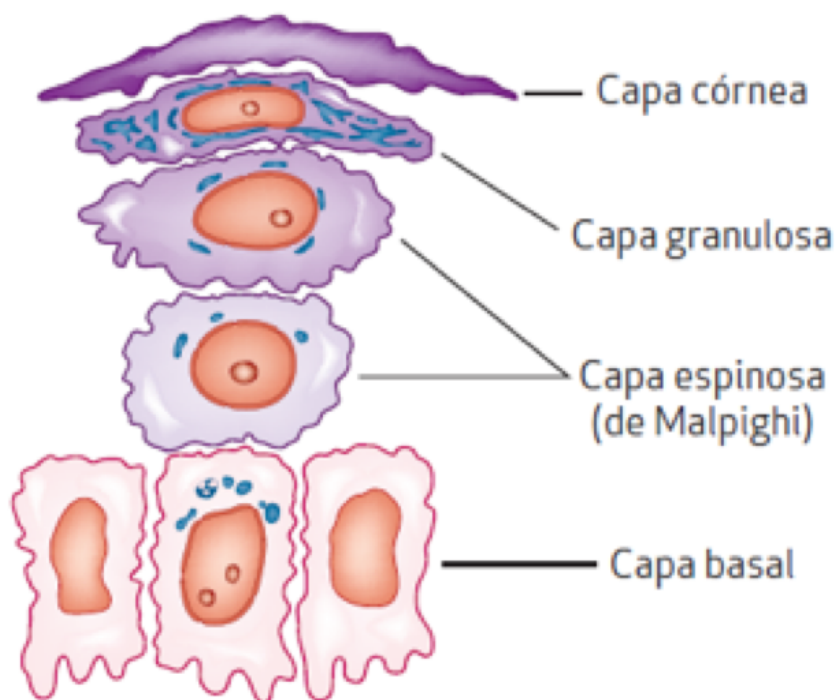
### *Córneo.*

La diferenciación de las células granulosas forma un nivel aglomerado de células sin núcleo, queratinizadas y aplanadas, que constituyen dicho estrato. Esta capa le confiere a la piel protección mecánica, y crea una barrera contra la disminución de agua y el ingreso de elementos solubles desde el entorno. La barrera está compuesta por dos compartimentos abundantes en proteínas y con poca cantidad de lípidos, contorneados de una matriz lipídica extracelular continua (Saúl, 2015, p. 10).

En efecto, la regulación de la permeabilidad, la descamación, la actividad contra los péptidos microbianos, la exclusión de toxinas y la absorción química selectiva son todas funciones primarias de la matriz lipídica extracelular. Por otro lado, el refuerzo mecánico, la hidratación, la iniciación de la inflamación mediada por citocinas y la protección del daño por exposición a radiación UV son todas las funciones a cargo de los corneocitos. (Gilchrest, et al., 2012, p. 63).

Con referencia a lo anterior, cuando ocurre una alteración, como es en el caso del eccema, la pérdida de agua está aumentada, por lo que pueden ocurrir efectos de deshidratación considerable si la mayor parte de la piel se encuentra dañada. También, evita la intoxicación sistémica por contacto tópico; por ello, a nivel industrial los fármacos tienen que crearse bajo las características que confiere el estrato córneo, ya que limitan la velocidad de absorción y requieren de excipientes que aumentan la velocidad de desplazamiento por medio de la piel (Marks y Motley, 2012, p. 4).

Figura 2. Estructura anatómica de piel y anexos



Nota: Arenas (2012, p. 3).

### ***Dermis.***

Según Gilchrest et al. (2012), mencionan que la segunda capa de la piel, denominada *dermis*, está compuesta por un sistema de tejido conjuntivo que presenta una red de vasos y nervios, además de distintos tipos de células, como lo son las células circulantes transitorias del sistema inmunitario (p. 64). En ese mismo sentido, Saúl (2015) refiere que esa estructura tan complicada aporta funciones en el metabolismo, temperatura, defensa y cicatrización. Asimismo, se le confiere características de flexibilidad, elasticidad, resistencia a la tensión e interacción en la reparación y remodelación de la piel después de sufrir lesiones (p. 11). Por ende, en el orden de las ideas anteriores se describe a continuación la capa más profunda de la piel.

### ***Hipodermis.***

Dicha capa está compuesta por adipocitos o células grasas que forman lobulillos separados por tabiques de tejido conjuntivo. Se ha establecido, a través del tiempo, que se encarga del almacenamiento energético y de aislar el calor. También, se le han atribuido funciones endocrinas, comunicación neurológica, amortiguación, protección de la piel e inductora de las células madre pluripotenciales (Saúl, 2015, p. 12).

### **Funciones de la piel.**

Como según se ha citado, este órgano es irremplazable y aunado a sus diversas funciones relacionadas con sus componentes y sistemas del cuerpo humano, se proporciona el siguiente orden, descrito en la tabla 1, acerca de las acciones que esta realiza para efectuar protección al organismo (Saúl, 2015, p. 14).

Tabla 1. Funciones de la piel

1. Órgano estético
2. Sensorial y erógena
3. Protección <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Queratógena</li> <li>b. Melanógena</li> <li>c. Sebácea</li> <li>d. Sudorípara</li> <li>e. Termorregulación</li> </ul>
4. Metabólica
5. Inmunológica

Nota: Saúl (2015, p. 14).

### ***Órgano estético.***

La piel nos cubre todo el cuerpo, y por ello, la primera impresión que revela este órgano es el estado de salud, delatando características de belleza propias de cada individuo. Una imagen de piel sana tiene repercusión psicológica y, además, genera influencia en las relaciones interpersonales, ya que su aspecto puede reflejar el cambio del envejecimiento o la presencia de enfermedades que afectan su apariencia, como por ejemplo la dermatitis atópica. Sin embargo, no solo el paso de los años daña su aspecto, sino que la exposición a las radiaciones solares, el consumo de tabaco y alcohol y el estrés son factores coadyuvantes al deterioro de la misma (Saúl, 2015, p. 14).

### ***Órgano sensorial y erógeno.***

Cabe agregar que el autor Saúl (2015) considera dicho aspecto, debido a que la piel es un órgano que está constituido por gran cantidad de nervios, lo que le confiere características de un receptor de sensibilidad por excelencia. En efecto, responde a estímulos de contacto, temperatura, malestar, presión y, por ende, crea acciones de reflejo como sinónimo de protección. Con referencia a lo anterior, esta cualidad, cuando se manifiesta ausente en una persona a causa de una enfermedad, tiene la posibilidad o consecuencia de afectar no solo la parte externa de la piel, sino áreas internas de la misma (p. 15).

En cuanto a su función erógena, lo cual quiere decir que produce excitación sexual o genera sensibilidad como resultado a estímulos eróticos, se consideran las siguientes partes del cuerpo: labios, pabellones auriculares, cuello, pezones, zonas genitales y anoperineal. A pesar de ello, se puede considerar que toda la piel es una región erógena, pero hay secciones que son más predisuestas a percibirlos ante provocaciones de caricias y/o besos. Esto se debe a que hay una abundancia de terminaciones nerviosas en dichas áreas (p. 15).

### ***Órgano protector.***

La piel tiene la peculiaridad de defender al organismo de los daños externos, debido a su estructura de integridad, unión, elasticidad y flexibilidad, además de sus propiedades eléctricas,

que presentan una carga negativa y, por ende, admite la introducción de partículas de cargas opuestas y repeler las de igual carga negativa. Esta “envoltura”, por tener un pH ácido, evita el proceso de crecimiento de hongos y bacterias, otorgando una esterilización espontánea. Asimismo, su microbiota habitual impide la formación de bacterias patógenas (Saúl, 2015, p. 15).

En este propósito, se le atribuye una función de barrera impermeable como producto de su disposición estructural, con el fin de impedir la pérdida de agua y de reservar la hidratación de células en particular, como los corneocitos. De igual forma, regula la apertura de ciertas sustancias, en referencia a la masa de la molécula, carga eléctrica y su carácter liposoluble. No obstante, esta muralla se perjudica en ciertas circunstancias, como lo son las enfermedades inflamatorias crónicas, y dentro de estas se encuentra la dermatitis atópica. A continuación, se mencionarán las características que son parte de la protección que ofrece la piel: queratogena, melanogena, sebácea, sudorípara y termorregulación.

#### *Queratogena.*

La capa córnea está compuesta por queratina. Saúl (2015) afirma “que es una proteína fibrosa formada de cadenas paralelas y alargadas de la cual dependen su extensibilidad y flexibilidad, cualidades que aumentan con el agua” (p. 15). Esta proteína está constituida por un 72 a 80% de agua y lo demás, por aminoácidos, especialmente de cisteína, la cual se transforma en cistina, como el primordial componente de la queratina; esto le otorga afinidad por las grasas y susceptibilidad al calor para romper los puentes de enlaces (Arenas, 2012, p. 5). Esta molécula es insoluble, con oposición a los ácidos, bases débiles y enzimas, así como también es mala conductora de radiaciones (Saúl, 2015, p. 15).

Figura 3. Esquema de la queratopoyesis

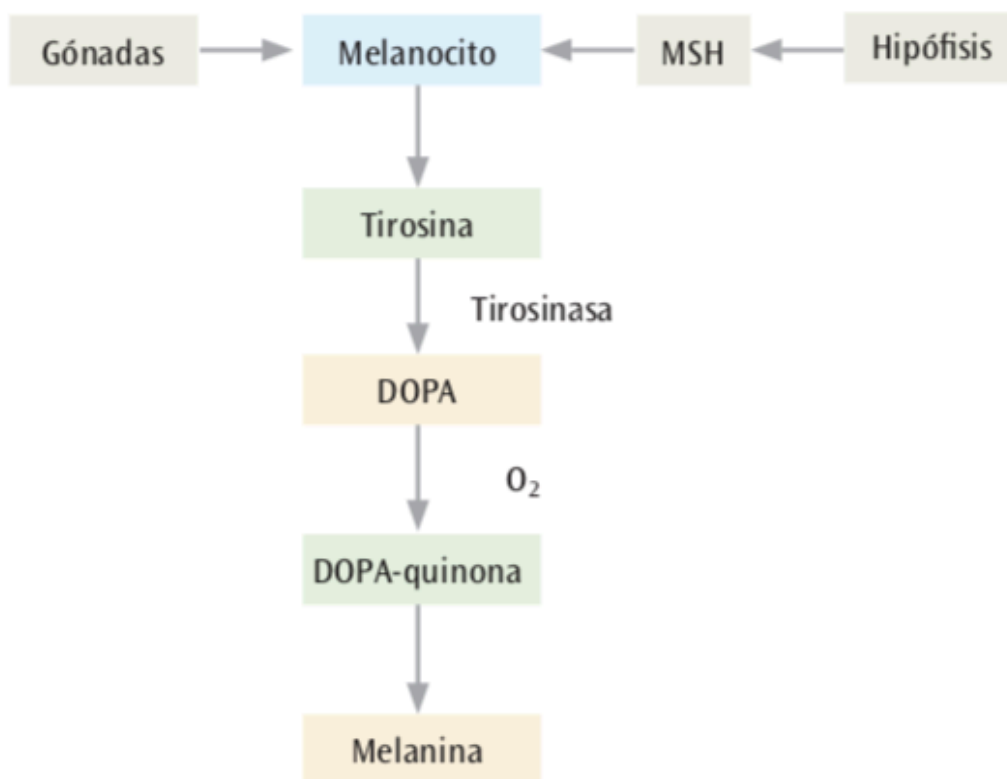


Nota: Saúl (2015, p. 16).

### *Melanógena.*

La melanina es formada por los melanocitos, los cuales se encuentran localizados en la capa epidérmica. En las células denominadas *melanosomas* es en donde se efectúa la síntesis de la melanina, la cual aporta parte del pigmento característico de la piel y el cabello. La formación de la melanina se da por medio de la tirosina, que por acción de la tirosinasa se convierte en dioxifenilalanina (DOPA), transformándose por un proceso de oxidación en DOPA-quinona y, por último, en la melanina. La función primordial es la defensa de la piel y los tejidos implícitos expuestos a las radiaciones ultravioleta. Cabe agregar que la cantidad de esta célula pigmentante varía según la raza, genética y la condición del entorno en que se encuentre el individuo, o bien, hasta diferentes áreas del mismo cuerpo de este (Saúl, 2015, p. 16).

Figura 4. Función melanógena de la piel



Nota: Arenas (2012, p. 5).

### *Sebácea.*

Según lo menciona Saúl (2015), el sebo es producto de la estimulación de las glándulas sebáceas, el cual se observa a inicios de la adolescencia en dependencia de la acción de estas, además de elaborar ácidos grasos, fosfolípidos, vitamina E y colesterol. El papel de este sebo es formar una capa ácida, la cual es considerada como un cosmético natural que proporciona lubricación, impedir el crecimiento o eliminación de hongos y destruir el desarrollo de gérmenes. En relación con este último, la función estará modificada en cuanto a la edad, sexo y, en general, a la repercusión incentivada por parte de los andrógenos (p. 16).

En ese mismo sentido, Arenas (2012) relata que el sudor y el sebo proporcionan ese manto ácido; en el caso del primero, genera un manto gaseoso, y la unión de ambos provoca suavidad, elasticidad, protección, e impiden los roces. Además, asegura que la escases o exceso de cada uno de estos componentes causa las variaciones de tipo de piel existentes hoy día (p. 6).

#### *Sudorípara.*

En este caso, “la función sudoral, que puede ser transpiración sensible o insensible (“perspiración”), está regulada por el sistema nervioso central (SNC), en el hipotálamo; la efectúan las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas. El sudor es un líquido que contiene 99% de agua y 1% de sólidos, en la forma de cloruros de sodio y potasio, y productos orgánicos como la urea; tiene importancia como regulador del metabolismo, el equilibrio de líquidos y electrólitos, y de la temperatura; asimismo, sirve como protección o barrera” (Arenas, 2012, pp. 5-6).

#### *Termorregulación.*

La capa córnea, el sebo y el tejido celular subcutáneo son malos conductores del calor y muy buenos aislantes para evitar pérdidas de temperatura; a la vez, la piel es sitio de fenómenos de radiación que permiten perder calor cuando aumenta la temperatura corporal. Por medio de la sudoración y la vasodilatación, como respuesta al aumento de la temperatura ambiental, la sangre circula a través de la piel. El sudor al evaporarse hace bajar la temperatura de la piel y de esa manera la sangre se enfría. Cuando por condiciones climatológicas no hay evaporación del sudor, se pierde agua en exceso y se cae en un estado de deshidratación. (Saúl, 2015, p. 15).

#### *Órgano metabólico.*

El agua influye en diversos procesos metabólicos; uno de ellos es guardar y participar en la regulación del agua, además de eliminar líquido por medio de la transpiración y respiración, en

el que se estima un valor de 600 a 1000 ml durante 24 horas; más de la cantidad que se genera en el pulmón. No obstante, esta pérdida de agua se modifica en dependencia de las condiciones ambientales y la actividad física que realice la persona. Asimismo, se regula la proporción de electrolitos y se genera una simple difusión de gases (Saúl, 2015, p. 15).

En relación con lo anterior, la piel tiene la posibilidad de absorber diferentes elementos como: agua, grasas y sustancias liposolubles e hidrosolubles. Esto le confiere la capacidad de poder hacer uso de fármacos tópicos, dentro de ellos los esteroides, que tienen efectos terapéuticos relevantes en una piel inflamada y alérgica. Los más importantes en cuanto a la función de barrera de la piel son los lípidos y, con base en la impermeabilidad, se consideran las siguientes causas:

- a) Contenido de lípidos de la capa córnea.
- b) Grado de hidratación de las capas cutáneas.
- c) Tamaño de los corneocitos.
- d) Grasas del estrato córneo.

### ***Inmunológica.***

“La epidermis es un órgano inmunológico de primera línea. La inmunología nació en la piel, en ella se realizaron las primeras inmunizaciones y se siguen haciendo; a través de ella se valora una buena parte de la respuesta inmune mediante las pruebas intradérmicas y las pruebas al parche. En la piel también se reflejan de manera especial y objetiva las diversas reacciones de hipersensibilidad, es un extenso órgano de choque, un gran blanco para las diversas respuestas inmunológicas del organismo” (Saúl, 2015, p. 16).

## Alteraciones dermatológicas

Las enfermedades de la piel se diagnostican según los tipos de lesiones presentes en el paciente. Es por ello que se deben precisar ciertas características para realizar un buen criterio, dentro de las cuales se destacan: distinguir el tipo de lesión con base en su morfología, con la perspectiva de un diagnóstico diferencial (véase la figura. 5); obtener por medio de un interrogatorio la inclusión de datos relevantes en su respectiva historia clínica, exploración física y los estudios necesarios para determinar el diagnóstico (Berger, 2011, p. 95).

Figura 5. Categoría morfológica de lesiones y enfermedades de la piel

Pigmentadas	Pecas, lentigo, queratosis seborreica, nevo, nevo azul, nevo con halo, nevo displásico, melanoma
Descamativas	Soriasis, dermatitis (atópica, por estasis, seborreica, por contacto alérgica crónica o por contacto irritativa), xerosis (piel seca), liquen simple crónico, tiña, tiña versicolor, sífilis secundaria, pitiriasis rosada, lupus eritematoso discoide, dermatitis exfoliativa, queratosis actínica, enfermedad de Bowen, enfermedad de Paget, intertrigo
Vesicantes	Herpes simple, varicela, herpes zóster, dishidrosis (dermatitis vesicular de palmas de las manos y plantas de los pies), tiña vesicular, dermatofitides, dermatitis herpetiforme, miliaria, sarna, fotosensibilidad
Exudativas o costrosas	Impétigo, dermatitis por contacto alérgica aguda, cualquier dermatitis vesicular
Pustulosas	Acné vulgar, acné rosáceo, foliculitis, candidosis, miliaria, cualquier dermatitis vesicular
Eritema figurado ("con forma")	Urticaria, eritema multiforme, eritema migratorio, celulitis, erisipela, erisipeloide, mordeduras de artrópodos
Ampollosa	Impétigo, dactilitis vesicante, pénfigo, penfigoide, porfiria cutánea tardía, exantemas farmacoinducidos, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica
Papular	Hiperqueratósicas: verrugas, callos, queratosis seborreica Púrpura-violeta: liquen plano, exantemas farmacológicos, sarcoma de Kaposi Color carne, umbilicado: molusco contagioso Perlas: carcinoma basocelular, nevos intradérmicos Pequeñas, rojas, inflamatorias: acné, miliaria, candidosis, sarna, foliculitis
Prurito <sup>1</sup>	Xerosis, sarna, pediculosis, picaduras, causas sistémicas, prurito anogenital
Nodular, quística	Eritema nudoso, furúnculo, acné quístico, quiste folicular (epidérmico) de inclusión
Fotodermatitis (exantemas fotodistribuidos)	Fármacos, exantema polimórfico a la luz, lupus eritematoso
Morbiliforme	Fármacos, infección vírica, sífilis secundaria
Erosiva	Cualquier dermatitis vesicular, impétigo, aftas, liquen plano, eritema multiforme
Ulcerada	Úlceras por decúbito, herpes simple, cánceres de la piel, infecciones parasitarias, sífilis (chancro), chancroide, vasculitis, enfermedad por estasis arterial

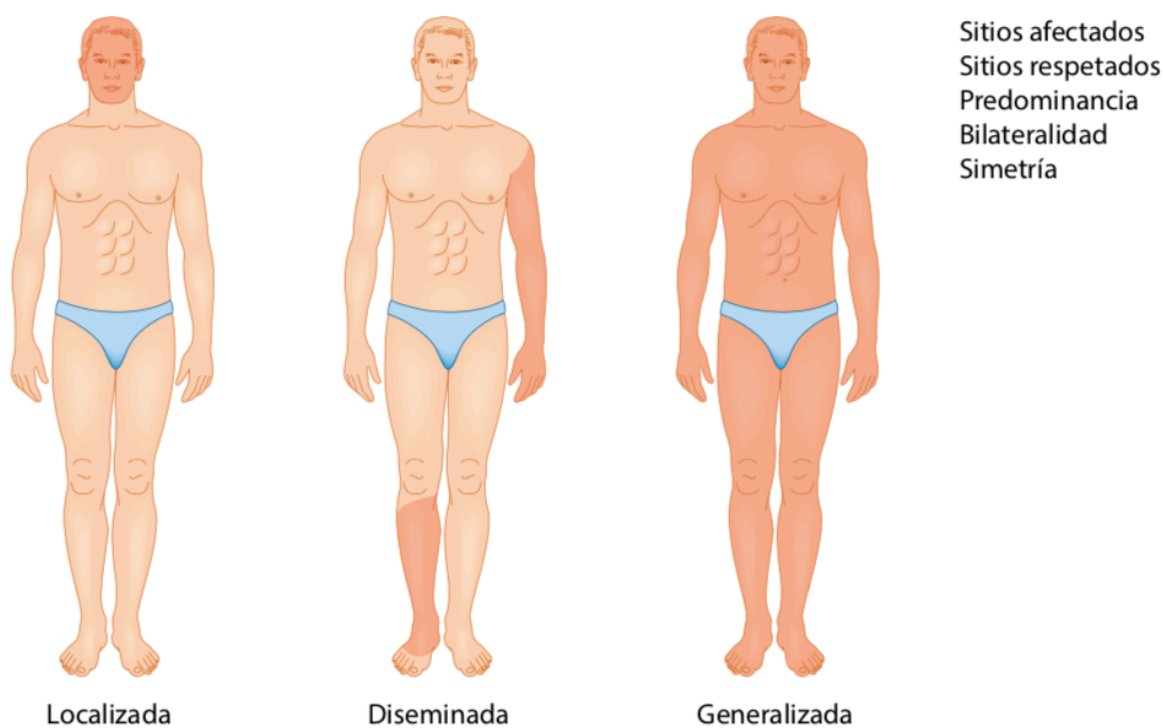
<sup>1</sup>No es una clase morfológica, pero se incluye porque es una de las manifestaciones dermatológicas más frecuentes.

Nota: Berger (2011, p. 96).

Como menciona el autor Saúl (2015), refiere que cuando nos detenemos a observar la piel, podemos considerar si las lesiones se encuentran limitadas en un solo segmento; es decir,

localizado y, en el caso contrario, diseminado (afectando varios segmentos) o por lo menos en el 90% de la superficie cutánea, denominada como *dermatosis generalizada*. También, es necesario reconocer las características simétricas o asimétricas, ya que, en la primera, hace mención a considerar factores internos, hematógenos, y en el segundo, factores externos que actúan para generar la dermatosis (p. 20).

Figura 6. Topografía. Las enfermedades de la piel tienen diferente topografía; el conocimiento de esta es clave para el diagnóstico



Nota: Saúl (2015, p. 20).

En ese mismo sentido, el autor también afirma que la etapa inicial, en el estudio de la piel, es la morfología, la cual se basa principalmente en distinguir las lesiones presentes en la dermatosis, por lo que resulta oportuno contemplar los aspectos característicos a nivel visual, ya

que es de gran interés en el diagnóstico a nivel de patologías cutáneas. Adicionalmente, al estudiar la forma o estructura de la lesión se abarcan dos fases: inicialmente la palabra “qué” y seguidamente el “cómo”. La primera palabra alude a reconocer y denominar a través de un nombre las lesiones que el individuo comenta, dentro de ellas “ronchas” o “granos”. El “cómo” es describirlas (p. 21).

Con referencia a lo anterior, “las enfermedades de la piel se manifiestan más por signos que por síntomas. Algunos síntomas son prurito, dolor y trastornos de la sensibilidad, evidentemente subjetivos; en cambio, los signos son diversos y constituyen lo que se llama lesiones dermatológicas elementales. Son los signos con los que se expresan todas las enfermedades de la piel, como si fueran las “letras” del alfabeto dermatológico, sin conocerlas no se puede “leer” en la piel. Son entre 18 y 20 y se dividen en primitivas, si aparecen sobre una piel normal, y secundarias cuando asientan sobre las primitivas; las cuales se muestran en la siguiente tabla 2. (Saúl, 2015, p. 21)

Tabla 2. Lesiones dermatológicas elementales

	Primitivas	Secundarias
	Mancha	Costra
Levantamiento de contenido líquido	Vesícula Ampolla Pústula Absceso	Escama Escara Ulceración Cicatriz Esclerosis
Levantamiento de contenido sólido	Pápula Nódulo-goma Nudosidad Roncha	Atrofia Liquenificación Verrugosidad Vegetación
Neoformación		

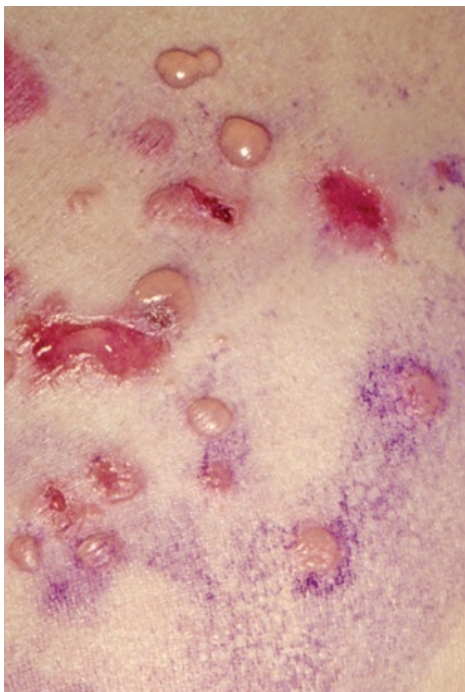
Nota: Saúl (2015, p. 21).

Marks y Motley (2012) estiman que es relevante saber el significado y aclarar los conceptos de uso habitual en el área de dermatología. Sin embargo, declaran que: ‘los términos incluidos sean específicos de la dermatología o que algunos términos particulares no tengan significados un poco distintos cuando se usan en contextos no dermatológicos’ (p. 12). En este propósito se definen términos de interés para la investigación, con el fin de comprender las alteraciones cutáneas frecuentes en los pacientes que padecen dermatitis atópica.

### **Vesículas y ampollas**

Las vesículas y ampollas contienen en su interior un líquido seroso que se genera en la superficie cutánea, con levantamientos de distintas dimensiones, de 1 a 2 o 3 mm son las vesículas, que al romperse forman costras. A mayor medida que las anteriores, se consideran ampollas o flictenas (Saúl, 2015, p. 23).

Figura 7. Vesículas



Nota: Saúl (2015, p. 116).

Figura 8. Ampollas

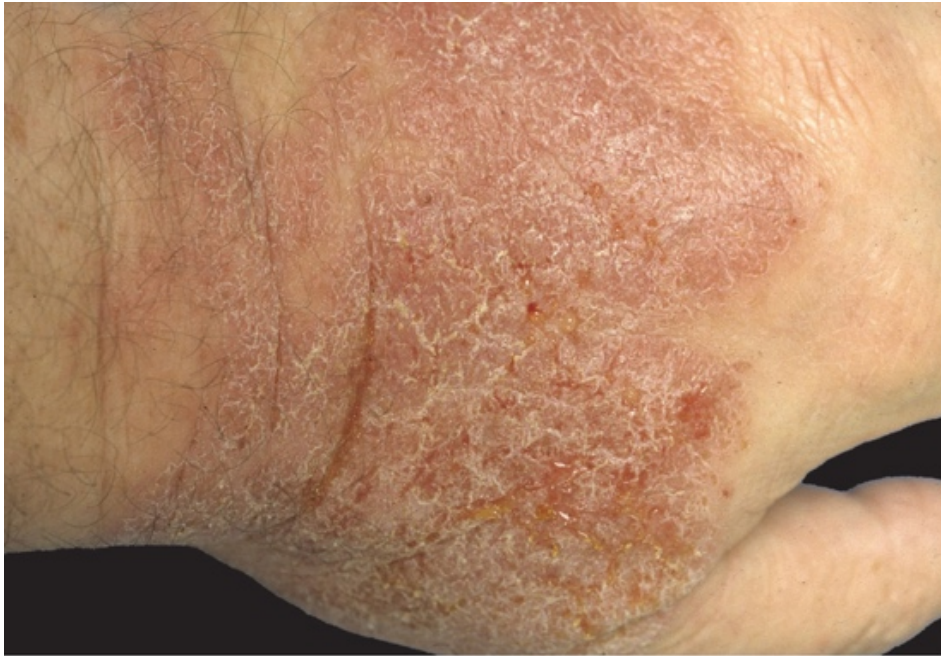


Nota: Saúl (2015, p. 116).

### **Pápula**

Lesión limitada a una zona determinada y sólida de la piel, que se elimina sola, sin dejar cicatriz; es de coloración rosa, rojo o negruzco (Arenas, 2012, p. 9). Asimismo, Saúl (2015) la establece como un levantamiento firme, de unos milímetros o hasta de 1 cm, de carácter subagudo, perdura por semanas y es resolutive; es decir, si no se le traumatiza, no deja alguna marca al desaparecer. El infiltrado está compuesto de linfocitos y otras células inflamatorias, el cual permanece principalmente en las capas exteriores de la dermis, pero puede trasladarse hacia la epidermis (exocitosis) (pp. 23-24).

Figura 9. Pápulas confluentes, vesículas, erosiones y costras en el dorso de la mano izquierda en un trabajador de la construcción con alergia a los cromatos



Nota: Gilchrest, Goldsmith, Katz, Leffell, Paller y Wolff (2012, p. 203).

### **Costra**

En referencia con el autor anterior, explica que la costra es un exudado que se seca al aire, que genera una superficie de material sólido. Cuando hay sangre, se refiere a una costra hemática, puntiforme, que indica comezón; la sanguínea es mayor, e indica que hubo un traumatismo. La costra melicérica es el efecto de la concreción de exudado seroso o purulento, y tiene una apariencia amarillenta, de color miel y cera (p. 25).

Figura 10. Hinchazón de la cara, eritema confluyente, pápulas, microvesículas, descamación y formación de costras



Nota: Gilchrest et al. (2012, p. 207).

### **Atrofia**

Disminución de las capas de la piel, ya sea total o parcial. Se puede presentar atrofia en la epidermis, en la dermis o en ambas. También, en los anexos de la piel y del tejido celular subcutáneo. La apariencia de esta alteración es adelgazada, lisa con telangiectasias, disminución del pigmento y alopecia (Saúl, 2015, p. 26).

Figura 11. B. Pigmentación y telangiectasis por abuso de corticosteroides tópicos



Nota: Arenas (2012, p. 43).

### **Escama**

Marks y Motley (2012), puntualizan que es un desprendimiento visible discreto de queratinocitos, que se da en forma parcial de la superficie de la piel. También, se puede entender con términos como escamoso y/o descamación (p. 13).

Figura 12. A) Eritema, fisuras y descamación. B) Hiperqueratosis, descamación y fisuras. Hay mínima formación de pústulas



Nota: Gilchrest et al. (2012, p. 205).

### **Excoriación (excoriado)**

“Lesión lineal superficial (epidermis y dermis) causada por las uñas durante el rascado. (Área de la piel con excoriaciones) (Marks y Motley, 2012, p. 14).”

Figura 13. Excoriación después de un rascado



Nota: Herrerías (2016, p. 1).

### **Liquenificación**

Engrosamiento de las capas de la epidermis; se entiende por una piel gruesa con aumento y exageración de los pliegues cutáneos; de coloración blanquecina u oscuro (Arenas, 2012, p. 12). Resultado de un rascado crónico; mientras más prolongado sea el prurito y el rascado, la piel tiende a tener un aspecto de paquidermia (piel de elefante). Considerada como lesión característica de la dermatitis crónica (Saúl, 2015, p. 26).

Figura 14. Liquenificación no solo ocurre en los grandes pliegues de flexión, sino que también afecta la cara de esta mujer de 53 años



Nota: Gilchrest et al. (2012, p. 212).

### **Prurigo**

Se refiere a un conjunto heterogéneo de erupciones intensamente pruriginosas, nodulares y papulosas, cubiertas de costras producto del rascado (González y Guerra, s.f., pp. 10-11).

Figura 15. Lesiones extremadamente pruriginosas, confluentes, papulares, erosivas con formación de costras y descamación acompañada de liquenificación de la frente, nariz y carrillos después de la exposición a polvo de madera de pino



Nota: Gilchrest et al. (2012, p. 210).

### **Ecematoso**

“Cuando hay piel llorosa y costras hemáticas, o liquenificación, o una combinación de las anteriores” (Arenas, 2012, p. 12).

Figura 16. Eccema



Nota: Arenas (2012, p. 12).

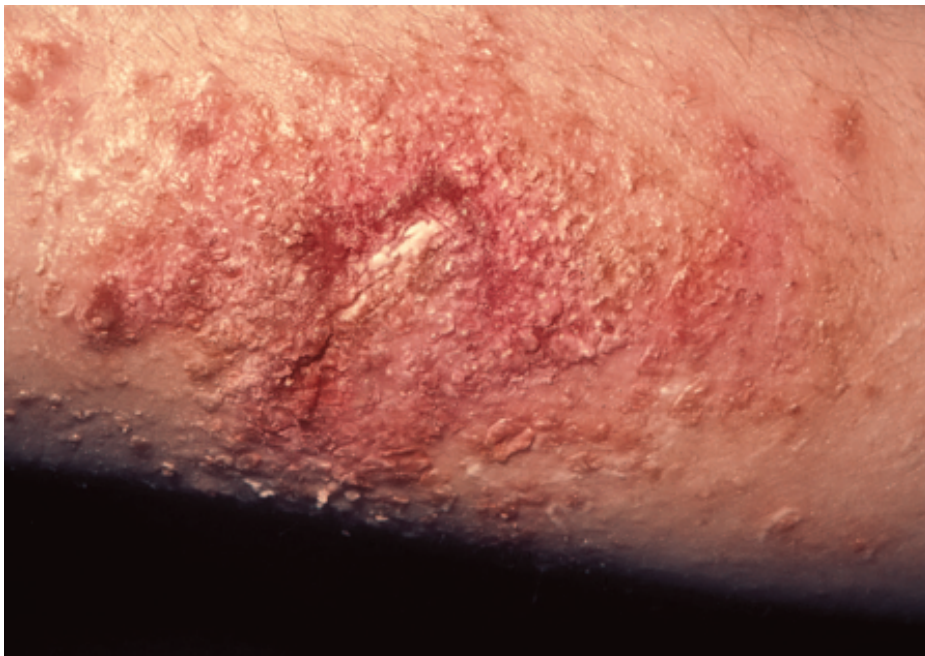
Por las consideraciones anteriores, el mismo escritor recalca que las afecciones a nivel dermatológico manifiestan ciertas peculiaridades cutáneas y, debido a la accesibilidad visual de este órgano, incita inicialmente a observar y después a interrogar. Es evidente, entonces, que las lesiones o los datos que se perciben, en su primera impresión, pueden asegurar un diagnóstico certero, siempre y cuando estas estén en partes visibles. Es así como se puede percatar de la incomodidad de la persona, manifestaciones de prurito, y dichas características pueden orientar al profesional de salud a los diferentes casos cutáneos que se le presenten (p. 19).

En conclusión, en cuanto a la frecuencia de las dermatosis más comunes en la clínica diaria, se encuentra el eccema (eczema), el cual se visualiza en la etapa aguda de la dermatitis. A diferencia de la etapa aguda, de grado moderado a severo, presenta cuadros clínicos distinguibles, por lo que vamos a dar inicio a la enfermedad cutánea de interés en la presente revisión bibliográfica: dermatitis atópica.

## Dermatitis atópica

Según los autores Johnson, Saavedra y Wolff (2014) mencionan que los términos *eccema* (eczema) y *dermatitis* aluden al mismo concepto; manifestando que es una reacción inflamatoria que tiene o se presenta en varias formas, afectando la capa epidérmica y dérmica. Se consideran diversas causas y manifestaciones clínicas. La dermatitis aguda se distingue por tener prurito, eritema y formación de vesículas; la DA crónica se caracteriza por prurito, xerosis, liquenificación, hiperqueratosis (descamación) y fisuras (párr. 1).

Figura 17. Dermatitis aguda. Eccema



Nota: Saúl (2015, p. 189).

Figura 18. Dermatitis crónica. Liquenificación



Nota: Saúl (2015, p. 189).

En relación con este último, Saúl (2015) hace referencia a que, independientemente de la causa que provoque la dermatitis, la apariencia sigue siendo la misma de siempre. Realizar el diagnóstico de la enfermedad es el inicio, pero es imprescindible darle una clasificación; como el mismo autor lo puntualiza, darle un “apellido”, con el fin de obtener un diagnóstico que describe, diferencia y clasifica las dermatosis: dermatitis atópica, específicamente en grado de moderado a severo (p. 189).

En este orden de ideas se puede citar a Arenas (2012), quien declara: “Dermatosis reactiva pruriginosa, crónica y recidivante, la cual se manifiesta por una dermatitis aguda (eccema) o crónica que afecta los pliegues, mejillas, párpados, cuello y manos principalmente, dependiendo de la edad de afección; inicia durante la lactancia, tiende a mejorar después de esta, y reaparece en escolares; es más rara en adultos. Es multifactorial por interacción de factores genéticos, inmunitarios y ambientales. Suelen encontrarse antecedentes personales o familiares de atopia (sensibilización mediada por anticuerpos IgE, en respuesta a dosis bajas de alérgenos) y

alteración de la barrera epidérmica que culmina en piel seca, junto con aparición de asma o rinoconjuntivitis. También intervienen factores constitucionales, metabólicos, infecciosos, neuroendocrinos y psicológicos” (p. 91).

### **Epidemiología**

Según Boguniewicz, Eichenfield y Leung (2014), desde 1960 se ha producido un aumento de aproximadamente tres veces en padecer DA. Se estima que dicha patología, actualmente, es un problema de salud a nivel mundial, con un valor del 10-20% en los niños de Estados Unidos, norte y oeste de Europa, regiones de África, Japón, Australia y otros países en proceso de desarrollo. En el caso de los adultos, el dato que se valora es del 1-3%. Cabe agregar que, en territorios donde se trabaja en la agricultura y se tiene un mayor contacto con la naturaleza, como China, este de Europa, zonas rurales de África y Asia central, la incidencia de esta patología se observa inferior en comparación con los países industrializados (p. 165).

Con referencia al libro Rook's, de los autores Arden, Flohr, Holden y Reynolds (2016), los datos de la incidencia en padecer dermatitis atópica surgen a partir del estudio del *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC, Estudio Internacional sobre asma y alergias en la infancia). Dicho estudio se considera como uno de los más amplios y exclusivos, debido a que su enfoque es universal; se tomó en cuenta una población de 2 millones de infantes de distintos países, aproximadamente 106. Sus datos demostraron que el predominio entre los 6-7 años es muy cambiante, donde se estimó un 2% en Irán y un valor del 16% en Japón (p. 41.3).

En este propósito, ISAAC manifiesta que el predominio de DA en las personas adultas no se ha investigado profundamente, pero, como se ha verificado en el informe, en la población de origen japonés decreció la tendencia del 10% a la edad de 20-29 años e inferior al 5% posterior a los 50 años. En el caso de los mayores de edad, con un promedio de 20-44 años, la prevalencia varió del 2.2% en Suiza al 17.6% en Estonia, con un predominio global del 7.1% (Arden, Flohr, Holden y Reynolds, 2016, p. 41.3).

Como se ha observado, se desconoce la causa específica del por qué hay un creciente aumento en el eccema atópico; sin embargo, se estima que hay variables que han motivado a su desarrollo; han sido el factor ambiental, migración de ambientes rurales a urbanos, aumento del uso de antibióticos y, en general, un estilo de vida que evita la exposición al entorno abundante de la presencia de alérgenos. Dado al aumento de patologías autoinmunitarias, se les ha atribuido a los defectos que puedan tener los mediadores: linfocitos T reguladores (Boguniewicz, Eichenfield y Leung, 2014, p. 165).

### **Gravedad de la enfermedad.**

En tema de salud pública, la distribución de la severidad del eccema atópico es más relevante que la incidencia general de la misma, dado que puede atribuirse varios casos que no presenten los síntomas leves. La gravedad de la enfermedad básicamente concluye con lo que se debe necesitar y usar de los servicios no farmacológicos y farmacológicos disponibles en el mercado. La realidad, es que no hay evidencia de estudios que investiguen la disipación grave de la dermatitis atópica a nivel global; sin embargo, sí se revela que los casos moderados a severos son poco usuales y afectan a menos de un 5% de la población que la padece (Arden, Flohr, Holden y Reynolds, 2016, pp. 41.3-41.4).

### **Morbilidad y costo.**

La DA es una de las ocho afecciones de la piel de las 50 enfermedades más prevalentes a nivel mundial, y es la principal causa de incapacidad presente en el resto de la vida del paciente. Los casos de eccema atópico adquieren los más altos porcentajes de morbilidad en aspectos de discapacidad; esto en contraste con otras afectaciones de la piel. Por otro lado, la dermatitis atópica en su estado severo es semejante a padecer artritis reumatoide, esclerosis múltiple y cardiopatía isquémica. Asimismo, se le suma que el deterioro de la calidad está relacionado paralelamente con la gravedad de la afección (Arden, Flohr, Holden y Reynolds, 2016, p. 41.4).

Es evidente, entonces, que la morbilidad a nivel psicológico está vinculada con la intensidad de prurito, pérdida de sueño y la marca de la DA evidente en la piel, afectando no solo

al paciente sino también a su núcleo familiar. También, se ha ligado con el déficit atencional en varias ocasiones esporádicas. Asimismo, es una enfermedad que requiere de un gran gasto económico; es decir, es costosa, con una repercusión de aproximadamente \$388 por año para cada individuo afectado, la cual crece alrededor de 2.5 veces en concurrencia con otras comorbilidades atópicas (Arden, Flohr, Holden y Reynolds, 2016, p. 41.4).

### Fisiopatología

La patogenia de la DA es multifactorial, incluyendo factores genéticos y ambientales. El desarrollo de la enfermedad se inicia por una barrera cutánea dañada paralela a una respuesta inmune disfuncional y factores desencadenantes como la disminución de la biodiversidad bacteriana y la sensibilización alérgica (véase la figura 19). (Dumyczl, Feleszkol, Kwiek y Osinkal, 2017, pp. 1-2).

Figura 19. Factores involucrados en el desarrollo y mantenimiento de la dermatitis atópica



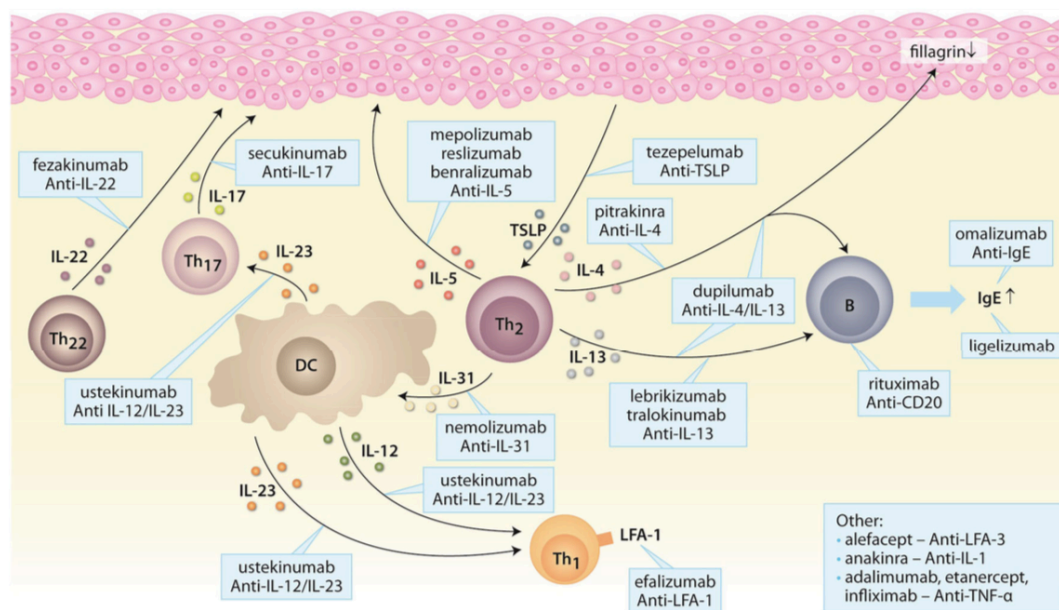
Nota: Dumyczl et al. (2017, p. 2).

En ese mismo sentido, se conoce que la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria en el que predomina las células T helper 2 (Th2), donde la interleucina (IL) -4, la IL-5 y la IL-13 son primordiales. Producto de ellas se eleva la producción de inmunoglobina E (IgE) y hay una mayor sensibilización alérgica (véase la figura 20) (Dumycz et al., 2017, p. 3).

Los mastocitos expresan FcεRI (el receptor de IgE de alta afinidad), que se une a la IgE, que puede entrecruzarse después de la unión del antígeno. Luego, los mastocitos liberan histamina, prostaglandinas y otros mediadores. Provocan una mayor permeabilidad vascular, hinchazón local y picazón.

Sin embargo, la EA demuestra una tendencia a la sensibilización alérgica, principalmente debido a la barrera epidérmica dañada, que permite la penetración y la ingestión de alérgenos por parte de células presentadoras de antígeno dentro de la piel. (Dumycz et al. (2017), citando a Brough et al., 2015, p. 3).

Figura 20. Visión general de la patogénesis de la dermatitis atópica (EA) y posibles dianas terapéuticas para la terapia biológica



Nota: Dumycz et al. (2017, p. 3).

Tal como se visualiza, la inflamación del eritema atópico (EA) relacionado se asocia con un desequilibrio Th2 y un aumento de la secreción de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31. Las células Th2 migran hacia la dermis y la epidermis, y las citoquinas liberadas reclutan células inflamatorias (incluidas Th1, Th17 y Th22) y, además, conducen la síntesis de IgE por parte de las células B. Las citoquinas (Th2) actúan directamente sobre los queratinocitos para interrumpir la función de barrera y provocar daños epiteliales con la liberación de TSLP, IL-33 e IL-25. (Dumyczl et al., 2017, p. 3).

Dadas las condiciones que anteceden, Arenas (2012) refiere que, en el cutis con predisposición genética, con xerosis e hipersensible, actúan agentes inmunitarios y de otros tipos que efectúan reacciones atípicas a numerosos estímulos endógenos y ambientales, los cuales seguidamente se nombran (p. 91):

1. Constitucionales y genéticos. Tienden a ser hereditarios; sin embargo, no ha sido demostrado el porqué. Los pacientes que padecen hipersensibilidad tipo I se han visto ligados con antígenos de histocompatibilidad HL-A9, HL-A3, HL-B12 y HL-Bw40. No obstante, se ha evidenciado la regularidad de un 40 a 70% de enfermedades atópicas como el asma, rinitis y la misma dermatitis atópica en relación con su vínculo familiar (Arenas, 2012, p. 91).

Con base en lo anterior, la posición determinada de un cromosoma establece el lugar de un gen o marcador genético, lo cual se denomina el loci de un cromosoma. Estos se han enlazado con el padecimiento de la DA, como lo son: 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p y 3p26. Cabe agregar que el de mayor relevancia en la enfermedad es el cromosoma 1q21, el cual codifica para el complejo de diferenciación epidérmica. En cuanto al cromosoma 5q31-33, codifica para citocinas involucradas en normalizar la síntesis de IgE como interleucina (IL)-4, IL-5, IL-12, IL-13 y factor estimulante de colonias de granulocito-macrófagos (GM-CSF) (p. 91).

La filagrina (FLG), una proteína fibrilar hallada en los gránulos de queratohialina, es crucial en el desarrollo de atopía, actúa como molde para montar filamentos de queratina en el citoesqueleto, proceso esencial para la formación del estrato córneo normal, la diferenciación epidérmica y la hidratación de la piel. La mutación del gen que codifica para la FLG ocurre principalmente en los estadios tempranos de la dermatitis atópica, lo que predispone al asma; estas mutaciones ocurren en 50% de los casos y se conocen más de 40, por ejemplo, una mutación aumenta el riesgo de DA hasta seis veces y si se tienen dos, el riesgo se incrementa a 150. (Arenas, 2017, p. 91).

2. Inmunitarios. El autor menciona que el elevado contenido de IgE en la mayoría de quienes lo padecen aproxima un valor del 80%, reflejando un inicio hacia la prevalencia de atopías. Se ha observado la asociación de actividad entre el IgE y el cromosoma 11q. Asimismo, se manifiesta un descenso de IgA en la etapa temprana de vida y una inmunidad celular baja de linfocitos T; por lo tanto, una deficiencia para combatir las infecciones (p. 91).

En referencia a lo anterior, en la perturbación en el balance de Th1-Th2, inclinándose a una mayor respuesta de Th2, se ven involucradas las interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-10, IL-13 y GM-CSF en la etapa aguda, provocando la producción de IgE. Con respecto a la respuesta de Th1, la participación de IL-12 e IFN- $\gamma$  muestra que se está en la etapa crónica, que contrariamente a la función de Th2, esta deprime la producción de IgE e impulsa la elaboración de anticuerpos IgG; papel relevante en regulación del proceso inflamatorio. Como consecuencia, tiene un impacto en la maduración de las células B y facilita la función anormal de IgM e IgE (p. 91).

Por esto, se han notado variaciones en la función de las células de Langerhans, queratinocitos, eosinófilos y mastocitos. Aunado a esto, no se conoce la causa de los intermediadores pruritógenos; considerando que es una respuesta excesiva de los linfocitos T, encargados del aumento de la IL-4 y la liberación de otras citocinas asociadas a la enfermedad. Además, como se ha dicho anteriormente, el prurito es un síntoma común en la DA, en la que se

presenta durante el sueño, y se alude que los neuropéptidos (sustancia P) podrían liberar mediadores de los mastocitos, capaces de producir vasodilatación y prurito (p. 92).

3. Neurovegetativos. Se han demostrado las alteraciones vegetativas que siguen: a) dermatografismo blanco en 75%, generado por frotación con un instrumento romo y dependiente de respuesta tisular anormal a la acetilcolina; b) blanqueamiento o fenómeno de palidez tardía, que se presenta en 70% y se produce por inyección de acetilcolina o derivados de la misma; c) la prueba de la histamina desencadena exacerbación o prurito, trastornos por vasoconstricción, y vasodilatación periférica. (Arenas, 2012, p. 92).

4. Metabólicos. “La deficiencia de algunos minerales, o las cifras altas de noradrenalina, conducen a cambios electroencefalográficos” (Arenas, 2012, p. 92).

5. Psicológicos. Se consideran de gran importancia; los enfermos son inteligentes, aprensivos, hiperactivos, posesivos o introvertidos, lábiles a diversos estímulos emocionales y con tendencia a la depresión; en pruebas psicológicas se ha demostrado autoagresión. Se ha encontrado que muchas madres de los pacientes son ambivalentes, sobreprotectoras, rígidas, dominantes y perfeccionistas. Por otra parte, el comportamiento del atópico es normal cuando está libre de lesiones. (Arenas, 2012, p. 92).

6. Barrera cutánea. Los cambios que se presentan en la barrera epidérmica producto de las espongirosis y la muerte celular programada de los queratinocitos, sumados a las modificaciones de la síntesis de proteínas como la involucrina y locicrina, el descenso o la anomalía de los lípidos en capa córnea generan la pérdida de agua y la apertura de toxinas ambientales, microorganismos, irritación y alérgenos, lo que aclara el aspecto de una piel muy seca y sensibilizada (Arenas, 2012, p. 92).

Es evidente, entonces, que la inflamación es distinta en los grados leves y severos del eczema atópico. Al inicio y en la etapa de sensibilización, las células promotoras de la lesión son

por Th2, al igual que Th22 y las células dendríticas (DC) se trasladan hacia el cutis y secretan un elevado número de IL-4, IL-13 e IL-22. La primera de estas células genera la producción de IgE y el entorno de citoquinas proinflamatorias modifica la diferenciación de los queratinocitos, lo que conlleva a agravar la barrera de la piel (Howell et al., 2009, mencionado por Dumyczl et al., 2017, p. 3).

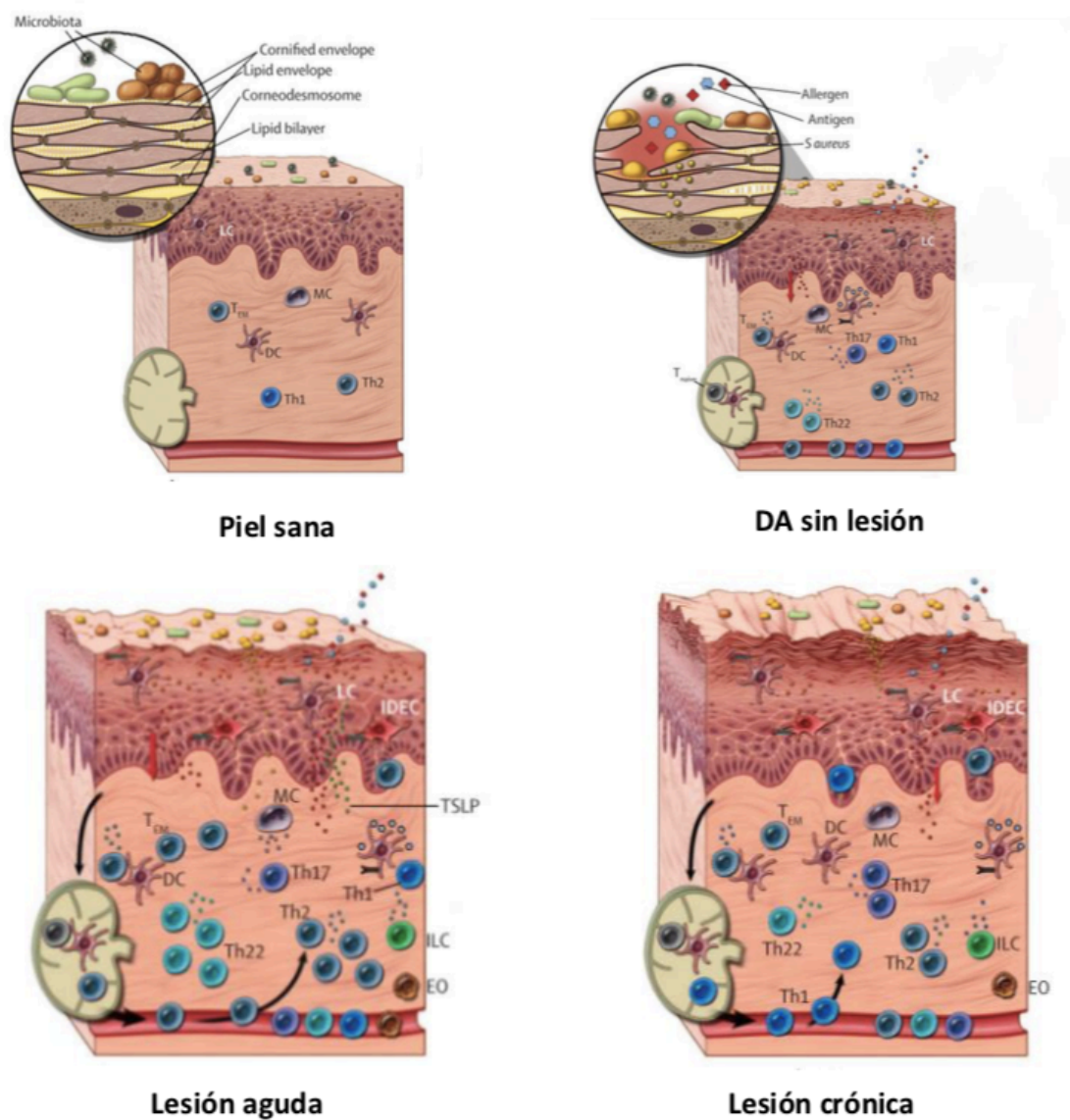
Los queratinocitos también liberan mediadores proinflamatorios, como la timopoyetina estromal tímica (TSLP), conocida por propulsar respuestas impulsadas por Th2 que incluyen la producción de IL-13 e IL-31 que actúan en concierto con el factor de crecimiento nervioso (NGF) y la sustancia P. Tanto el NGF como la sustancia P se identificaron recientemente como mediadores fuertes de los marcadores séricos y de picazón de la gravedad de la EA. (Dumyczl et al. (2017), p. 3, citando a Lauffer and Ring (2016))

En la etapa severa, los linfocitos Th1 y Th17 también migran hacia las lesiones, liberando sus citocinas: interferón (IFN) -c, e IL-17A (Eyerich y Novak (2013); Gittler et al. (2012), dicho por Dumyczl et al. (2017)). Estas producen una actividad proinflamatoria y participan en la remodelación de los tejidos. En efecto, la barrera epidérmica se mantiene defectuosa e impulsando la activación y la inflamación de las células inmunes. Por ende, en esta fase existe una inflamación que se autoperpetúa, efectuando una constancia de activación inmunológica y barrera dañada (p. 3).

Según se ha citado, Weidinger and Novak (2016) nos dicen que en el cutis no lesionado se observan señales de inflamación subclínica con una cantidad elevada de células Th1, Th2, Th22 y, en menor proporción, Th17, además de un entorno de citoquinas proinflamatorias.

En el caso del grado agudo, la infiltración de estos linfocitos incrementa, principalmente, el tipo Th2 (encargado de ocasionar el mecanismo alérgico y del que se supone una participación importante en el padecimiento). Por el contrario, en las lesiones severas, el número de linfocitos Th17 y Th22 se encuentra disminuido (véase la figura 21).

Figura 21. Comparación de la situación de la respuesta humoral entre una piel sana y los diferentes estadios de DA



Nota: Weidinger and Novak (2016), citados y modificados por Álvarez (2017, p. 7).

Álvarez (2017) se suma a la afirmación de que la dermatitis atópica es origen de diversos factores donde se interrelacionan los aspectos genéticos, inmunológicos y del medio, los cuales van a definir la gravedad de las lesiones, la cantidad de brotes y la duración de estos.

Peg and Novack (2015), citados por Álvarez (2017), mencionan que la producción de IgE está enlazada con la concentración de linfocitos cooperadores (Th) tipo 2 que se distinguen en linfocitos B. Sin embargo, los estudios de epidemiología y avances moleculares ponen en duda los mecanismos alérgicos y no cuestionan su importancia; no obstante, se centran principalmente en la epidermis y su función de barrera (p. 6).

En relación con este último, Cabanillas and Novak (2016), mencionados por Álvarez (2017), aluden que las técnicas novedosas moleculares han identificado mutaciones genéticas que provocan la pérdida de la función en el gen que codifica para la filagrina, específicamente P.R501X y c.2282del4. A estas se les atribuye la disminución o malformación de la FLG, la cual es capaz de causar disfunciones en la barrera epidérmica alterando la diferenciación, integridad y cohesión de los queratinocitos, alterar la síntesis de ceramidas, disminuir la retención de agua y producir una acidificación del estrato córneo que facilite la colonización de microorganismos (p. 6).

Asimismo, se estima que el valor de estas mutaciones está relacionado con un 50% de los pacientes que sufren de dermatitis atópica severa y un 15% la padecen en grado leve, por lo que se genera controversia si estas modificaciones son suficientes para desarrollar este padecimiento. Dicho autor nombra a Navarrete-Dechent et al. (2016), quienes manifiestan que la inflamación cutánea es característica de la DA y se distingue por patrones secuenciales y progresivos de infiltración de células inflamatorias, particularmente de linfocitos Th (p. 7). Por ello, se refieren a la inflamación como un marcador distintivo de la enfermedad.

### **Factores ambientales.**

Una posible causa para las discrepancias en la prevalencia entre las poblaciones es el clima, el cual ha tenido una escasa atención en relación con el EA. Con base en los datos demostrados en la primera fase del estudio de ISSAC, se exploraron la latitud, altitud,

temperatura exterior promedio y humedad relativa exterior. Los resultados obtenidos insinúan que los síntomas presentes en la dermatitis atópica se asocian positivamente con la latitud y negativamente con la temperatura exterior; con los otros factores no se encontró alguna relación (Arden et al., 2016, p. 41.6).

No obstante, esta investigación ha sido apoyada por estudios transversales en España y Taiwán, y sugieren que se debe a influencias climáticas directas, particularmente a la exposición a la radiación UV, como lo respalda un análisis ecológico reciente en una cohorte estadounidense. La radiación ultravioleta actúa como inmunosupresor, bien establecido, puesto que atribuye a la transformación de la filagrina adjunta en la barrera cutánea a trans-ácido urocánico en la isoforma inmunosupresora de cis-ácido urocánico y el cual ha sido un tratamiento efectivo para la patología (Arden et al., 2016, p. 41.6).

Con referencia a este autor, la investigación se ha visto apoyada, puesto que las temperaturas ambientales bajas, aunadas con irritantes para la piel, pueden atribuir al agravamiento de la dermatitis.

Los efectos de la temperatura exterior, la radiación UV y la hidratación y humedad, así como los cambios estacionales en los recuentos de polen, interactúan, y se requieren estudios adicionales que también tengan en cuenta la función de barrera y estado de hidratación de la piel, así como la colonización bacteriana de la piel. (Arden et al., 2016, p. 41.7).

### ***Vida urbana versus rural.***

Son relevantes, en los datos epidemiológicos, los individuos con una composición étnica y antecedentes genéticos semejantes, debido a que refieren diferencias importantes de incidencia dentro de una cercanía geográfica. Una revisión de más de 20 artículos demostró que hay una mayor prevalencia de eccema en las ciudades en contraste con las zonas rurales, y esto fue específicamente en ambientes con una menor riqueza (Arden et al., 2016, p. 41.7).

Se ha intentado identificar factores de riesgo ambiental responsables relacionados con la urbanización, las diferencias en las exposiciones relacionadas con la higiene (infecciones parasitarias, bacterianas y virales, vacunación, antibióticos y medio ambiente de la granja), contaminación ambiental, incluido el tabaquismo, la exposición y sensibilización a alérgenos, la dieta y las prácticas de alimentación infantil han recibido atención particular. (Arden et al., 2016, p. 41.7).

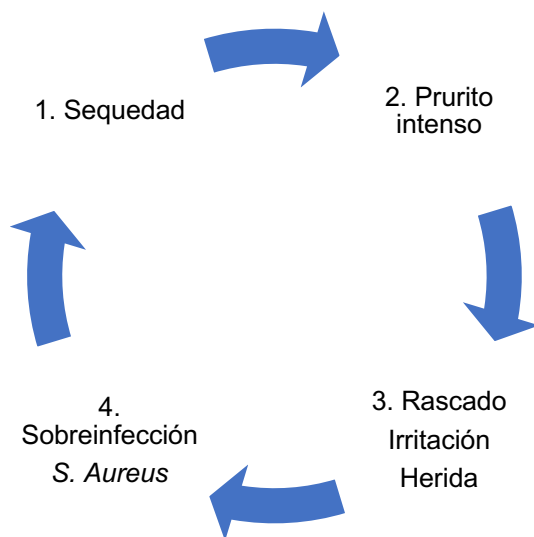
### **Manifestaciones clínicas**

El síntoma presente en el eczema atópico es el prurito intenso, por lo que su ausencia interfiere en su diagnóstico, producto de la duda. (Álvarez, 2017, p. 8).

Las manifestaciones en la piel de los pacientes cambian constantemente, tanto en la visualización morfológica como en los síntomas. Estas modificaciones varían con base en la edad de la persona, así como sus períodos de remisión y exacerbación (González y Guerra, s.f., p. 10).

Es evidente, entonces, que es una patología que presenta un picor relevante. Como efecto del prurito, quienes lo padecen manifiestan signos de rascado (excoriaciones) y, en ocasiones, sobreinfección de las lesiones, denominada *impétigo*: placas que exudan y generan costras de coloración amarillenta adheridas a la dermis, lo que crea una sobreinfección del eczema, en su mayoría por bacterias cocos gram positivos de tipo *Staphylococcus* y *Streptococcus*, víricas (infección diseminada por virus herpes simple) o fúngicas (*Malasezia furfur*). A nivel clínico se le reconoce como círculo vicioso del paciente atópico, como se ejemplifica en la figura 22 (Herrero y Moreno, 2010, pp. 117-118).

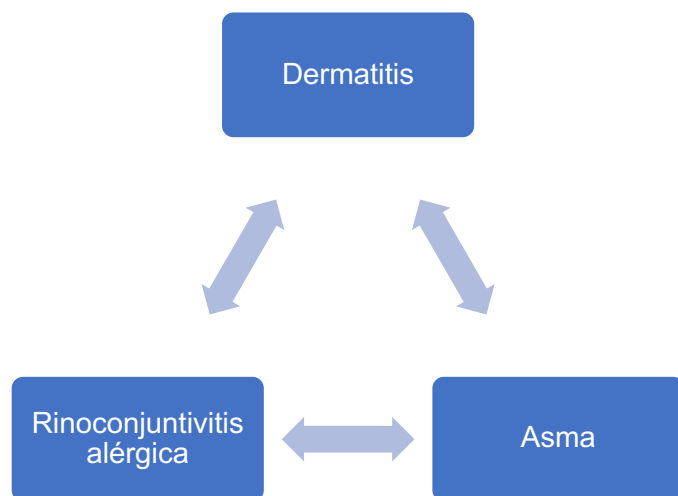
Figura 22. Círculo vicioso del paciente atópico



Nota: Herrero y Moreno (2010, p. 118).

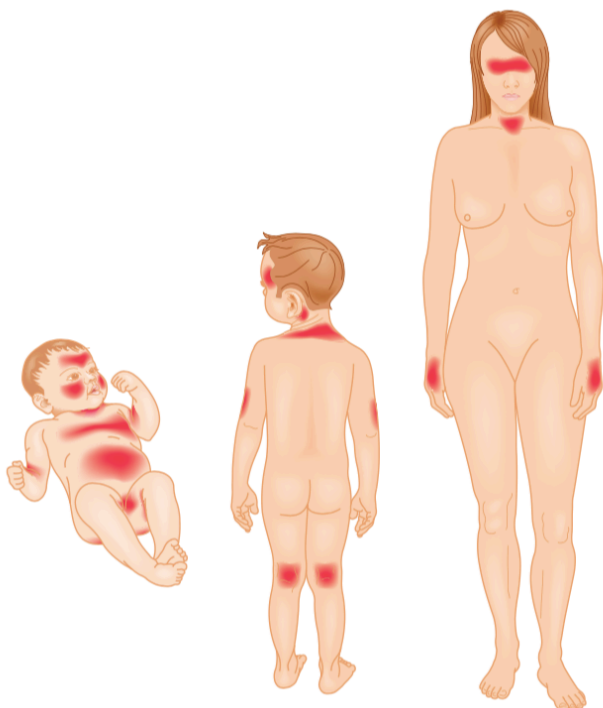
En este propósito, Acón (2014), expone que esta enfermedad brinda un extenso espectro con diversa morfología, pero de distribución típica de las lesiones, y puede estar acompañada de otros tipos de alergia como el asma y rinoconjuntivitis, denominada la tríada atópica (véase la figura 23). La primera lesión es una pápula folicular, continua del desarrollo de placas eccematosas que se van modificando a través del tiempo, diferenciándose de tres etapas clínicas que pueden coincidir o presentarse cronológicamente. En relación con este último, se describen las tres fases cronológicas: del lactante, del escolar y del adulto (véase la figura 24) (Arenas, 2012, p. 93).

Figura 23. Patologías englobadas en el concepto de atopía: Tríada atópica



Nota: Herrero y Moreno (2010), citados y modificados por Vásquez (2018, p. 116).

Figura 24. Topografía de las lesiones de dermatitis atópica de acuerdo con la edad



Nota: Arenas (2012, p. 92).

La etapa del lactante inicia en el rostro, en el período de las primeras semanas y los dos meses de vida; prevalece en las mejillas y se limita al triángulo central de la cara (área nasolabial), existen pápulas, eritema y dermatitis aguda (eccema del lactante) con presencia de costras hemáticas, como se observa en las figuras 25 y 26. Estas pueden prolongarse al cuero cabelludo (descamación seborreica), pliegues retroauriculares y de flexión, tronco y glúteos, o de manera general (véase la figura 27). Surge por brotes; sin embargo, las lesiones se eliminan en promedio a los 24 meses de edad sin rastro alguno (Arenas, 2012, p. 93).

Figura 25. Eccema del lactante, no hay afección nasal



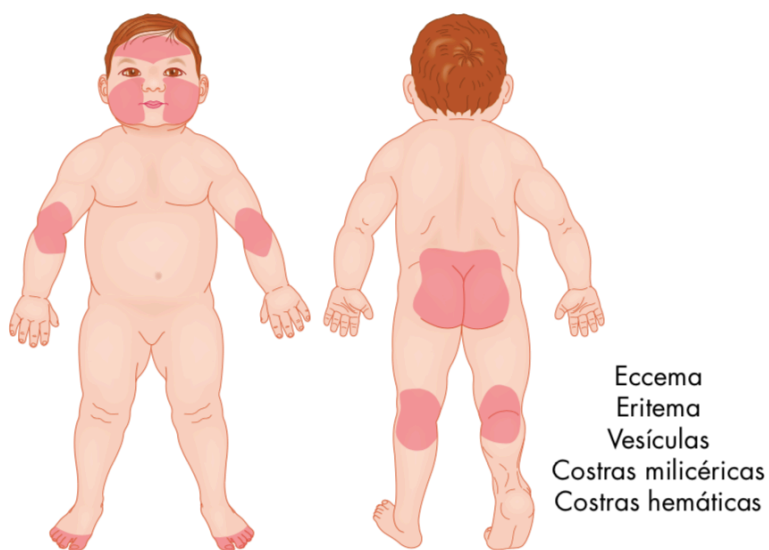
Nota: Arenas (2012, p. 93).

Figura 26. Eccema del lactante, fase eritrodérmica



Nota: Arenas (2012, p. 93).

Figura 27. Topografía de la dermatitis atópica en el niño



Nota: Saúl (2015, p. 200).

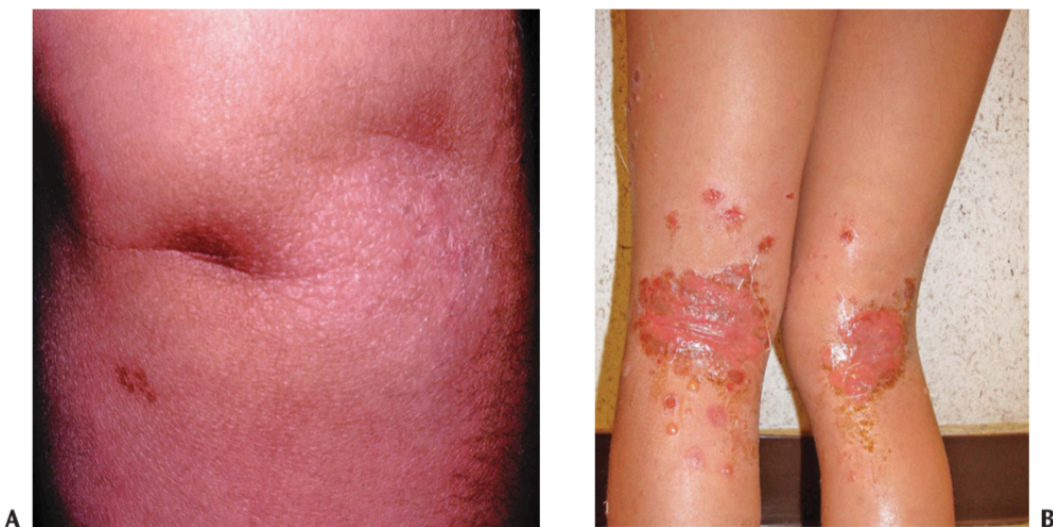
La fase del infante o escolar se estima de los 4 a 14 años de edad, período que desaparece de forma espontánea. Se ven lesiones en pliegues de flexión de codos, los huecos poplíteos, muñecas, cuello, región alrededor de la boca o párpados; se evidencian placas eccematosas o liquidificadas, observadas en las figuras 28 y 29. Además, puede desarrollarse dermatitis plantar que se presenta con eritema y descamación, afectando las plantas, el dorso de los dedos y pulpejos.

Figura 28. Dermatitis atópica del escolar



Nota: Arenas (2012, p. 93).

Figura 29. A. Dermatitis atópica del escolar, afección de pliegues. B. Dermatitis atópica en fase eccematosa



Nota: Arenas (2012, p. 93).

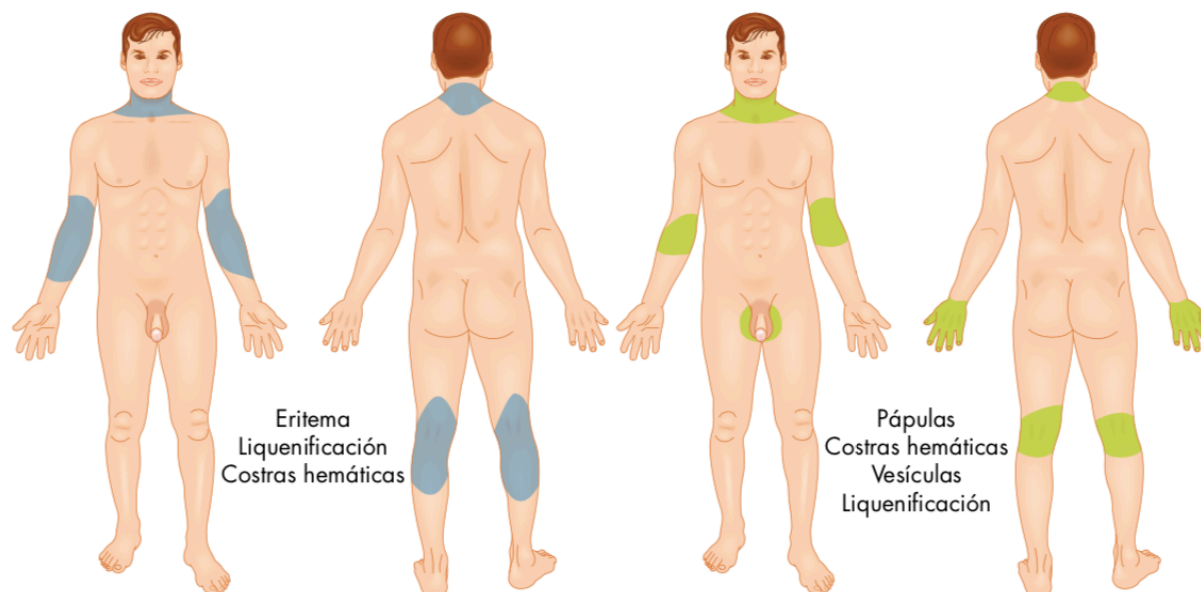
El rascado es intenso y la dermatitis progresa en forma de brotes, y se elimina o avanza hacia la etapa final. Se pueden presentar adenopatías múltiples, eritrodermia con problemas en la regulación térmica del cuerpo, dificultad para conciliar el sueño e irritabilidad. Por último, la fase del adulto es menos habitual; se presenta alrededor de los 15 a 23 años; inclusive en la vejez. Se visualiza en los lugares de flexión de las extremidades, la nuca, brazos, espalda, dorso de las manos o partes íntimas, el cuello; hay placas de liquenificación o eccema (véanse las figuras 30 y 31). No obstante, existen aspectos que desaperciben el prurigo, eccema numular, eritrodermia o dermatitis seborreica.

Figura 30. A. Dermatitis atópica del adulto. B. Pliegue de Dennie-Morgan. C. Dermatitis atópica del adulto. D. Dermatitis atópica diseminada



Nota: Arenas (2012, p. 94).

Figura 31. Esquemas topográficos de la neurodermatitis diseminada en la edad escolar y en el adulto



Nota: Saúl (2015, p. 200).

En referencia a la clasificación anterior, Duelo, Escribano y Jiménez (2010) consideran: “La historia clínica, las manifestaciones a nivel de la piel y la concurrencia de rascado como síntoma continuo en esta enfermedad, así como el carácter recurrente de las lesiones, constituyen los datos esenciales para el diagnóstico. Las formas de presentación dependen de la edad de comienzo (véase la tabla 3)” (pp. 207-208).

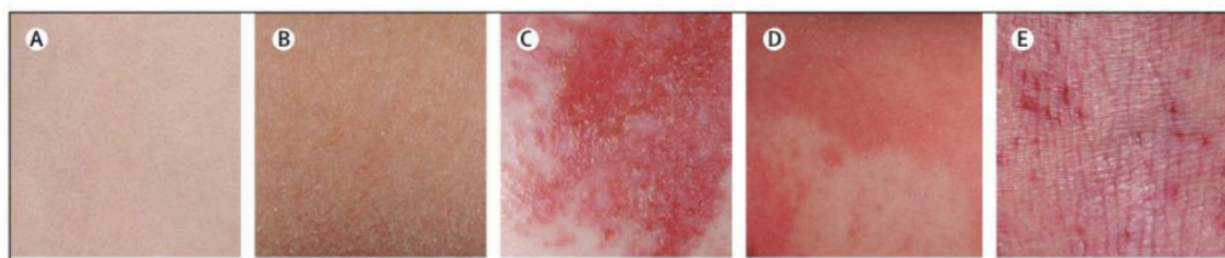
Tabla 3. Formas de presentación según la edad del paciente

Lactante 0 a 2 años	Niño 2 a 12 años	Adolescente-adulto >12 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio a los 3-6 meses</li> <li>• Eritema, descamación, lesiones de rascado</li> <li>• Superficies de extensión, cara y cuero cabelludo</li> <li>• A veces vesículas, en casos severos de gran extensión muy exudativo, costras</li> <li>• Los lactantes menores de tres meses no suelen localizar rascado, se frotan en las sábanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos exudativo, a menudo placas de liquenificación secundarias a rascado crónico</li> <li>• Distribución flexural fosas antecubitales y poplíteas, muñecas, tobillos, glúteos</li> <li>• En los brotes, manifestaciones de eczema agudo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más localizada, lesiones más liquenificadas, placas muy pruriginosas</li> <li>• Similar a la infantil, principalmente localizada en flexuras, también manos y pies, tronco, hombros y cuero cabelludo</li> </ul>

Nota: Duelo, Escribano y Jiménez (2010, p. 207).

Con referencia a los estadios clínicos, Acón (2014) define a la etapa aguda con manifestaciones muy pruriginosas, limitada por áreas de edema, vesículas, exudados serosos y costras. La subaguda, etapa en la cual las placas son poco definidas, con descamación fina, pápulas eritematosas y con excoriaciones, y en el caso severo, se diferencia por liquenificación, alteraciones de la pigmentación, pápulas hiperqueratósicas y engrosamiento de pliegues efecto del prurito y la fricción (p. 240). Cabe agregar que las lesiones pueden percibirse en cualquier lugar del cuerpo, aunque por lo general se encuentran diseminación en áreas específicas con base en la edad del paciente (véase la figura 32) (Álvarez, 2017, p. 8).

Figura 32. Ejemplo de aumento de (A) piel sana, comparada con (B) estadio controlado, (C) estadio agudo, (D) estadio subagudo y (E) estadio crónico de piel afectada por DA



Nota: Weidinger and Novak (2016), citados y modificados por Álvarez (2017, p. 9).

### **Criterio de diagnóstico**

Como se mencionó anteriormente, el prurito es el principal síntoma y el más frecuente en esta enfermedad y, por ende, es la manifestación característica para el diagnóstico de la dermatitis atópica (Herrero y Moreno, 2010, p. 118). No obstante, Calderón (2013) afirma al prurito no solo como fundamental, sino que también le suma a este criterio: eccema crónico o recidivante y la morfología y distribución propias de la enfermedad (p. 338).

El diagnóstico de la DA se obtiene a través de las manifestaciones visuales presentes en la piel y la historia clínica del paciente, debido a que no existe un test o prueba de laboratorio

específica de la patología; básicamente se obtiene por medio de criterios clínicos (Herrero y Moreno, 2010, p. 118). Asimismo, Calderón (2013) refiere que no se necesita de estudios de laboratorio, y la biopsia de piel es de poco valor para el diagnóstico (p. 338).

A lo largo de la historia se han propuesto diferentes formas de diagnóstico. En 1980, Hanifin y Rajka establecieron una serie de criterios clasificados como “mayores” o “menores” que se basan en la experiencia clínica y están aceptados universalmente. Para realizar el diagnóstico de DA es necesario que el paciente cumpla tres criterios mayores y al menos tres criterios menores. Son aplicables a niños y adultos. (Villafañez, 2016, p. 11).

Clásicamente se han utilizado los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka publicados en 1980 (Hanifin et al., 1980) (véase la tabla 4) y, a pesar de su antigüedad, son los criterios que mayormente se siguen utilizando (Weidinger and Novak, 2016). En un consenso llevado a cabo en el año 2003 organizado por la “American Academy of Dermatology”, se realizó una revisión de estos criterios y se plantearon otros (véase la tabla 5) que defendían ser aplicables a un mayor rango de edad y ser más útiles en el contexto clínico (Weidinger and Novak, 2016), aunque estos criterios nunca han superado ningún proceso de validación (Eichenfield et al., 2014). (Álvarez, 2017, p. 10).

Tabla 4. Criterios de Hanifin y Rajka. Revisados por la *American Academy of Dermatology*

Criterios mayores
Prurito
Distribución y morfología típica
Liquenificación o linealidad flexional en adultos
Afección de superficies de extensión y facial en lactantes y niños
Dermatitis crónica o crónicamente recidivante
Antecedente personal o familiar de atopias (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica)
Criterios menores
Xerosis
Ictiosis, hiperlinealidad palmar, o queratosis pilar
Reactividad a pruebas cutáneas inmediata (tipo 1)
IgE sérica elevada
Comienzo a temprana edad
Tendencia a infecciones cutáneas (en especial por <i>S. aureus</i> y herpes simple) o defecto de la inmunidad mediada por células
Tendencia a dermatitis inespecíficas en las manos y los pies
Ecema del pezón
Queilitis
Conjuntivitis recurrente
Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
Queratocono
Catarata anterior subcapsular
Oscurecimiento periorbitario (ojeras)
Eritema o palidez facial
Pitiriasis alba
Pliegues anteriores del cuello
Prurito al sudar (hipersudoración)
Intolerancia a lanas y solventes orgánicos
Acentuación perifolicular
Intolerancia a alimentos
Curso influido por factores ambientales o emocionales
Dermografismo blanco

Diagnóstico:  $\geq 3$  criterios mayores y  $\geq 3$  criterios menores.

Nota: Arenas (2012, p. 95).

Tabla 5. Criterios universales sugeridos por la *American Academy of Dermatology* para dermatitis atópica

Características esenciales; deben estar presentes y, si están completas, son suficientes para el diagnóstico
Prurito Cambios eczematosos que son agudos, subagudos, o crónicos: Patrones específicos para la edad y típicos Afección facial, del cuello, y de superficies de extensión en lactantes y niños Lesiones en zonas de flexión actuales o previas en adultos/cualquier edad Respeto las regiones inguinales y axilares Curso crónico o recidivante
Características importantes que se observan en la mayoría de los pacientes, y apoyan el diagnóstico
Comienzo a temprana edad Atopia (reactividad a IgE) Xerosis
Características asociadas: asociaciones clínicas; ayudan a sugerir el diagnóstico de DA pero son inespecíficas para ser utilizadas para definirla o detectarla en estudios de investigación y epidemiológicos
Queratosis pilar/ictiosis/hiperlinealidad palmar Respuesta vascular atópica Acentuación perifolicular/liquenificación/prurigo Cambios oculares/periorbitales Lesiones periorales/periauriculares

El diagnóstico de certeza de DA depende de la exclusión de enfermedades como escabiasis, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis seborreica, linfoma cutáneo, ictiosis, psoriasis, y otras entidades primarias.

Nota: Arenas (2012, p. 95).

En tal sentido, los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka se han empleado en ensayos clínicos. No obstante, algunos no están bien “delimitados o son inespecíficos y otros son bastantes específicos de eczema atópico, pero son infrecuentes. Producto de la inconsistencia han surgido nuevas propuestas como la del Reino Unido que simplifica los criterios y los hace más aplicables para casos individuales” (Pulido, 2014, p. 8).

Es así como Aubert, Barbarot, Bernier y Stalder (2016) aseguran que uno de los criterios más utilizados son los del United Kingdom Working Party, mostrados en la tabla 6, adaptados de los Hanifin y Rajka (p. 5). “Estos criterios están validados para la población infantil a partir del primer año de vida. Tienen una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96% en relación con el diagnóstico formulado por un dermatólogo” (Aubert et al., 2016, p. 5).

Tabla 6. Criterios para el diagnóstico de Dermatitis Atópica

<b>Criterios para el diagnóstico de Dermatitis Atópica</b>
<p><b>Características esenciales</b> (deben estar presentes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Eccema (agudo, subagudo, crónico) <ul style="list-style-type: none"> <li>-Morfología típica y patrón edad-específico</li> </ul> </li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Afección facial, cuello y áreas extensoras en lactantes y niños</li> <li>2. Lesiones flexurales actuales o previas en cualquier grupo de edad</li> <li>3. Preservación de las ingles y regiones axilares <ul style="list-style-type: none"> <li>-Historia crónica o recurrente</li> </ul> </li> </ol>
<p><b>Características importantes</b> (presentes en la mayoría de casos)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de aparición temprana</li> <li>• Atopia <ul style="list-style-type: none"> <li>-Historia personal y/o familiar</li> <li>-Reactividad de inmunoglobulina E</li> </ul> </li> <li>• Xerosis</li> </ul>
<p><b>Características asociadas</b> (ayudan en el diagnóstico de DA, pero son demasiado inespecíficas para definirla)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta vascular atípica (palidez facial, dermo grafismo blanco)</li> <li>• Queratosis pilaris/pitiriasis alba/hiperlinealidad palmar/ictiosis</li> <li>• Cambios oculares y periorbitarios</li> <li>• Otros hallazgos regionales (cambios peribucales/lesiones presuriculares)</li> <li>• Acentuación perifolicular/liquenificación/lesiones de prurigo</li> </ul>
<p><b>Condiciones excluyentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escabiosis</li> <li>• Dermatitis seborreica</li> <li>• Dermatitis por contacto (irritativa o alérgica)</li> <li>• Ictiosis</li> <li>• Linfoma cutáneo de células T</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Dermatitis fotosensible</li> <li>• Eritrodermia de otras causas</li> </ul>

Nota: Pulido (2014, p. 8).

Antes de realizar el abordaje terapéutico, debe determinarse la severidad de la enfermedad; de esta manera se clasifican los pacientes para ser tratados según sus necesidades; el grado de afección puede expresarse numéricamente por medio de los siguientes métodos.

Para determinar la gravedad de la DA se han desarrollado una variedad de métodos de cuantificación, entre los cuales sobresalen (véase la tabla 7) EASI (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Index) y SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis); en su traducción al español se denomina: *Puntuación de la dermatitis atópica*. Esta es la más utilizada a nivel internacional, y se basa en una variedad de criterios objetivos y subjetivos para establecer la intensidad y extensión de las manifestaciones clínicas (Arenas, 2012, p. 94).

El índice de SCORAD se basa en la figura 33:

- Valoración del eritema, edema, exudación, excoriación, liquenificación y xerosis, 6 signos clínicos que se evalúan de 1-3 según su intensidad.
- Medición de la extensión de la patología siguiendo la Regla de los Nueves de Wallace, la cual radica en dividir la superficie corporal en nueve partes diferentes.
- Evaluación de síntomas subjetivos en una escala del 1-10: trastornos del sueño y picor (Mateos, 2011, p. 15).

La severidad se determina según la puntuación obtenida, siendo leve de 1-14, moderada de 15-39 y severa de 40-103.

Tabla 7. Principales “scores” en la valoración de la severidad de la dermatitis atópica

<i>SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)</i>	<i>EASI (Eczema Area and Severity Index)</i>	<i>SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Index)</i>
1.- Extensión de áreas afectas (%)	Regiones corporales a valorar:	Valoración en 6 localizaciones los siguientes parámetros:
2.- Intensidad de una lesión típica (nada = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3) en cuanto a:	1.- Cabeza y cuello	1.- Eritema
Eritema	2.- Miembros superiores	2.- Exudación
Edema-pápulas	3.- Tronco	3.- Excoriación
Costras	4.- Miembros inferiores	4.- Sequedad
Excoriación	Elegir un área representativa de cada región corporal y valorar la intensidad (nada = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3) de:	5.- Agrietamiento
Liquenificación	1.- Eritema	6.- Liquenificación
Sequedad de áreas no afectas	2.- Grosor	Según intensidad:
3.- Síntomas subjetivos: Prurito (0-10 escala visual analógica)	3.- Costras	0 = nada
Alteración sueño (0-10 escala visual analógica)	4.- Liquenificación	1 = leve
	Cálculo del área afectada (%) en cada región	2 = moderado
	0 = 1-9%	3 = severo
SCORAD = A/5 + 7xB/2 + C	1 = 10-29%	Score máximo 108
A = % Extensión/100	2 = 30-49%	Score mínimo 0
B = Intensidad/18	3 = 50-69%	
C = Síntomas subjetivos/20	4 = 70-89%	
	5 = 90-100%	
VALORES =		
Leve 1-14	Score máximo 72	
Moderado 15-39	Score mínimo 0	
Severo 40-103		

Nota: Garnacho et al. (2013, p. 6).

Figura 33. Valoración de la gravedad de la dermatitis atópica. Índice SCORAD

(A) EXTENSIÓN:  (Entre paréntesis para niños menores de 2 años)

(B) INTENSIDAD:

Gradación: 0 ausente; 1 leve; 2 moderado; 3 severo

Criterios	Intensidad
Eritema	.....
Edema/pápula	.....
Exudado/costra	.....
Escoriación	.....
Liquenificación	.....
Sequedad	.....
Suma	<input type="text"/>

SCORAD:  $A/5 + 7B/2 + C$

(C) SÍNTOMAS SUBJETIVOS:

PRURITO (0 a 10) 0 ..... 1 ..... 2 ..... 3 ..... 4 ..... 5 ..... 6 ..... 7 ..... 8 ..... 9 ..... 10

+ PÉRDIDA DE SUEÑO (0 a 10) 0 ..... 1 ..... 2 ..... 3 ..... 4 ..... 5 ..... 6 ..... 7 ..... 8 ..... 9 ..... 10

Escala analógica visual (media en los últimos 3 días o noches)

OBSERVACIONES:

Nota: Mateos (2011, p. 16).

### Diagnóstico diferencial

- Escabiosis
- Dermatitis seborreica
- Dermatitis por contacto (irritativa o alérgica)
- Dermatitis fotosensible
- Ictiosis
- Linfoma cutáneo de células T
- Psoriasis atípica
- Toxidermia de tipo eccema (Aubert et al., 2016, p. 8)

## **Abordaje terapéutico**

En la actualidad no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, por lo que el abordaje se debe enfocar en el alivio, disminución de los signos y síntomas, usar terapias libres de efectos adversos a largo plazo, evitar recurrencias y controlar el transcurso de la misma. El tratamiento incluye tanto las medidas farmacológicas como las medidas generales que debe seguir el paciente. No obstante, se debe individualizar con base en su edad y el grado de dermatitis que presente. Este se fundamenta en los cuidados de la piel, la educación, el tratamiento tópico, sistémico y control de los desencadenantes (Acón, 2014, p. 241).

### **Recomendaciones y medidas generales**

Villafañez (2016), asegura que “además del tratamiento farmacológico, los pacientes deben llevar a cabo una serie de medidas generales en su vida diaria. Para ello, es necesario instruir a los pacientes mediante una serie de recomendaciones” (p. 17).

#### **Higiene.**

El tomar un baño tiende a obtener distintos efectos en la piel, siempre y cuando se efectúe de la manera correcta e indicada. Se puede lograr una dermis hidratada, limpiar la exudación, remover irritantes, alérgenos, escamas y costras (Pulido, 2014, p. 10). Se recomienda un lapso de 5 a 10 minutos; es decir, breve y a una temperatura de 30 a 33 °C, debido a que se trata de evitar el contacto prolongado con el agua y el exceso de calor. Asimismo, se prefiere realizarlo una vez al día y en horas de la tarde o antes de acostarse, con el fin de atenuar el estrés, el prurito y la xerosis. Igualmente, después de ejercitarse o practicar algún deporte, por efecto de la presencia del sudor, el cual es un causante de la picazón (Villafañez, 2016, p. 18).

De igual modo, Pulido (2016) sugiere el uso reducido de limpiadores no jabonosos, de pH neutro a bajo (similar al de la piel), sobregrasos, libres de aroma o fragancia e hipoalergénicos. No se recomiendan esponjas en la aplicación del gel, y se debe realizar un secado con suavidad, debido a que ambos generan fricción y pueden aumentar la irritación en la epidermis (Herrero y

Moreno, 2010, p. 120). En caso de haber una infección producto del rascado, se puede hacer uso de jabones antibacterianos. También, “se aconseja secarse con toallas suaves y de algodón, siempre “a toques” y dejándolas ligeramente húmedas para la aplicación posterior de cremas hidratantes. Las uñas deben estar cortas y limpias. Está desaconsejado el uso de perfumes” (Villafáñez, 2016, p. 18).

En este propósito, es preferible el baño en el mar antes que en las piscinas, siendo imprescindible la ducha posterior para eliminar los restos de sal y cloro y la aplicación de cremas hidratantes. Se recomienda evitar el contacto con cloro en la medida de lo posible, por su efecto irritante. (Villafáñez, 2016, p. 18).

Posterior al baño, Pulido (2016) asegura que al colocarse cremas hidratantes se mantiene un buen estado de hidratación, ya que, si no se previene la evaporización del agua en la dermis, genera una gran pérdida transepidérmica de agua (p. 10). Chiang y Eichenfield (2009), citados por Pulido (2016), afirman que “cuantificaron la hidratación de la piel posterior a varios regímenes de baño/hidratación y concluyen que la aplicación de la crema hidratante sola, provee mayor hidratación que la aplicación de la crema hidratante inmediatamente o 90 minutos después del baño” (p. 10).

### **Vestimenta.**

El paciente que presenta eczema atópico debe evitar tejidos sintéticos, lana o plástico, puesto que aumentan la temperatura corporal y enfatizan el prurito; es recomendable usar la ropa de vestir suelta o floja, y optar por telas de algodón o lino; estas facilitan la transpiración (este mismo material es el aconsejado para la ropa de cama) (Herrero y Moreno, 2010, p. 120).

Las medias, o también denominadas calcetines, se prefiere que sean de algodón o hilo para expulsar a través del material el sudor que produce el pie. Es relevante considerar el lavado de la ropa, tanto la de cama como la de vestir antes de su uso, excluyendo la utilización de las lejías, suavizantes y jabones perfumados (Villafáñez, 2016, p. 18).

Con referencia a lo anterior, se sugiere eliminar las etiquetas y precaver el roce con adornos, en especial si contienen el elemento níquel.

El zapato tiene que ser de tela, piel o loneta y, en el caso del calzado deportivo, su hábito se restringe solo a la práctica de deporte, dado que la suela de estos zapatos es de material sintético, lo que impide la ventilación (p. 18).

### **Ejercicio físico.**

La sudoración es uno de los factores que puede desencadenar el prurito, por ello está desaconsejada la realización de actividades que provocan exceso de sudor. No obstante, está demostrado que el ejercicio físico tiene influencia positiva a nivel psicológico en estos pacientes, produciendo además una mejora en su respuesta al calor tras tres semanas de ejercicio. Además, la transpiración favorece la eliminación de sustancias de desecho cutáneas, por lo que sí que se recomienda el ejercicio regular, siempre y cuando no se realice de manera intensa. Es conveniente la ducha tras la realización de deporte y el uso de calzado adecuado. (Villafañez, 2016, p. 20).

Álvarez (2017) menciona que sí es beneficioso realizar actividad física para disminuir las situaciones de estrés y mejorar el estado de ánimo, considerando poder calmar el síntoma de prurito. Sin embargo, se aconseja realizar ejercicio en áreas libres y secas, donde la humedad no sea elevada, por ejemplo: gimnasio. La sudoración puede ocasionar incomodidad al paciente, por lo que algunas actividades en la que se presenta transpiración intensa podrían estar contraindicadas; el sudor debe eliminarse con precaución y con una toalla húmeda (pp. 31-32).

### **Factores medioambientales.**

El clima templado y húmedo, aproximadamente de 20 °C, facilita la humidificación cutánea, siendo más beneficiosa que el clima seco y frío, debido a la elevación de la resequeidad y el prurito en la piel (Villafañez, 2016, pp. 20-21). Cabe agregar que no se debe exponer a una temperatura alta y el uso recargado de ropa abrigada (Álvarez, 2017, p. 31).

En relación con este último autor, la calefacción de aire caliente es un factor agravante en el grado de dermatitis presente en el paciente (p. 31). La humidificación del medio con instalaciones adecuadas es de carácter beneficioso; sin embargo, el uso de contenedores de agua o humidificadores tiene un resultado poco efectivo, además de contribuir en la colonización de hongos en sus filtros (Villafañez, 2016, p. 21).

La ventilación del entorno familiar, en especial la habitación del paciente, es de mucha relevancia, y es propicio realizar una rutina de ventilación de al menos cinco minutos al día. Se le recomienda la utilización de aspiradores para eliminar el polvo y los distintos residuos a nivel del piso y aquellos lugares donde se retiene polvo con facilidad, como lo son las alfombras, cortinas, peluches y demás objetos (Villafañez, 2016, p. 21).

La exposición solar mejora el estado de eczema atópico, siempre que el individuo no tenga lesiones activas, ya que le crea escozor. No obstante, algunos pacientes refieren una mala tolerancia al sol e inclusive les empeoran sus lesiones. Deben evitar en todo momento las quemaduras y hacer aplicación de una crema que contenga filtros solares, de protección adecuada y específica para la piel (Álvarez, 2017, p. 31). Deben no exponerse a las horas en las que el sol manifiesta radiaciones muy fuertes, desde las 12 a las 16 horas (12:00 m.d.-4:00 p.m.) y cuando se está recibiendo una terapia, como la fototerapia (Villafañez, 2016, p. 21).

### **Alimentación.**

Algunos alimentos ácidos (como los cítricos o el tomate) pueden irritar la piel del atópico al ingerirlos o ser manipulados. Los excitantes como el café, el

cacao y el alcohol incrementan el prurito y son contraproducentes. Otros alimentos, por su contenido en histamina o por liberar esta sustancia (como las fresas o el marisco), pueden desencadenar también prurito. Exceptuando estas circunstancias, no es necesario efectuar restricciones dietéticas en la DA. (Álvarez, 2017, p. 20).

### **Intervenciones no farmacológicas**

Por lo general, en la mayoría de los casos de DA en un grado leve se tratan a este nivel; sin embargo, en cuadros con mayor gravedad; es decir, moderados a severos, se requiere la misma intervención para mejorar la sintomatología. Es a través de la farmacoterapia tópica que se consiguen resultados que, en su mayoría, son eficientes y seguros, hasta la actualidad, muy tolerables. Se recomienda que las terapias tópicas se apliquen siempre posteriormente a la correcta limpieza de la piel (Álvarez, 2017, p. 14). En efecto, las “cremas hidratantes pueden ser el tratamiento primordial para la patología leve y deben ser parte del régimen de tratamiento para la enfermedad moderada y severa. Son también un importante componente de los tratamientos de mantenimiento y prevención de los brotes” (Pulido, 2014, p. 10).

#### **Emoliente.**

El principal objetivo hace referencia a la prevención y el segundo enfoque es el tratamiento. En el primer caso, se pretende disminuir la xerosis, fundamentalmente por medio del uso continuo de cremas o emolientes humectantes para la dermis, aunado a prevenir los irritantes específicos e inespecíficos, como los alérgenos y ropa que no está compuesta de algodón.

Cuando se reduce la sequedad, la acción de rascarse extenua y el riesgo a contraer una infección en la piel disminuye. Adicionalmente, después de bañarse se debe aplicar un emoliente para mantener una epidermis húmeda y aumentar la función de barrera de la piel (Francis, 2014, p. 4).

En ese mismo sentido, la xerosis es uno de los síntomas elementales de la DA y es producto de una disfunción de la barrera epidérmica. Las cremas hidratantes se utilizan para combatir dicha situación y la pérdida transepidérmica (TEWL), con componentes habituales que se encuentran en cantidades variables de emolientes, oclusivos y/o sustancias humectantes. Los emolientes como, por ejemplo, estearato de glicerol, glicol y esteroides de soya, lubrican y aportan suavidad a la piel. Agentes oclusivos: dimeticona, petrolato y aceite mineral, crean una capa que retarda la evaporización del agua, mientras que los humectantes (úrea, glicerol, ácido láctico) atraen y preservan el agua (Pulido, 2014, p. 10).

### ***Protección y reparación de barreras.***

Uno de los agentes protectores con mayor frecuencia en el EA contiene la avena coloidal y los productos a base de vaselina. De acuerdo con la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la avena coloidal tiene cualidades protectoras a nivel cutáneo y efectos calmantes que están indicados para atenuar el prurito y la irritación, consecuencia del eccema. Es una sustancia que se les adiciona a los polvos de baño, humectantes y limpiadores; tiene un extenso espectro de componentes que ofrecen mejorías en el cuidado de la piel (véase la tabla 8) (Mack y Nebus, 2012, p. 5).

Tabla 8. Composición y propiedades beneficiosas de la harina de avena coloidal

<b>Componentes</b>	<b>Beneficios</b>
Proteínas	Ayuda a mantener la barrera cutánea
Polisacáridos y lípidos	Repone la barrea cutánea
Vitamina E	Antioxidante
Saponinas	Limpiador
Enzimas	Antioxidantes

Nota: Mack y Nebus (2012, p. 5).

Con referencia a los autores anteriores, relatan que la avena coloidal, además de generar una película protectora sobre la dermis, ayuda en la retención de agua y humedad en el estrato córneo (SC). Asimismo, la harina de avena coloidal sirve como un tampón de pH, el cual

colabora permaneciendo la acidez en la superficie cutánea. De igual manera, afirma la seguridad de este componente como una intervención tópica para calmar la irritación y picazón en relación con las dermatosis xeróticas (p. 5).

Cabe agregar que la FDA reconoce aproximadamente 24 compuestos que tienen función protectora de la piel, incluyendo la dimeticona (1%-30%), aceite mineral (50%-100%, o 30%-35% cuando se usa con harina de avena coloidal), petrolato (20%-100%), bicarbonato de sodio, manteca de cacao (50%-100%), glicerina (20%-45%) y lanolina (12.5%-50.0%). Una diferenciación trascendente, en comparación con los protectores mencionados, es que solo la harina de avena coloidal, cuando se aplica dentro del rango específico, puede asegurar “protección de la piel, el alivio de irritaciones cutáneas menores y la picazón debido al eccema” (Mack y Nebus, 2012, p. 5).

Nemoto-Hasebe et al. (2009), citados por Mack y Nebus (2012), propusieron que una baja hidratación del estrato córneo presente en el eccema atópico, asociada con la filagrina, podría deberse a una deficiencia de sustancias que degraden a la misma, las cuales se unen al agua; es decir, al factor hidratante natural (NMF). Al considerar lo anterior, la aplicación de humectantes en las preparaciones tópicas puede contribuir en los grados bajos de hidratación, y la adición de lípidos en emolientes puede complementar los niveles lipídicos que se encuentran disminuidos en el SC de los individuos (p. 5).

### ***Mantener una barrera de piel intacta.***

#### *Emolientes.*

Francis (2014) hace referencia a que el uso de emolientes es un complemento primordial para tratar la dermatitis atópica. Se recomienda aplicar en varias ocasiones, mínimo dos veces al día, y se ha comprobado que la aplicación continua disminuye la necesidad de cremas que contengan corticosteroides. El por qué hacer uso constante de emolientes se debe a su potencial para incrementar la hidratación de la piel, especialmente en disminuir la evaporación, puesto que realiza un efecto oclusivo; es decir, una capa oclusiva sobre la superficie cutánea (p. 4).

Asimismo, los emolientes no actúan en el curso del eccema. No obstante, se visualiza una mejoría en la apariencia de la piel y reduce el prurito. Otras cremas hidratantes tienen mecanismos de acción más complicados, ya que restauran los componentes estructurales (lípidos) de las capas superficiales de la dermis, disminuyendo las grietas y fisuras. Distintas cremas generan un efecto atractivo hacia las moléculas de agua inmersas en el medio (aire) para hidratar el cutis. La selección del emoliente es en dependencia de la necesidad de cada paciente. Usualmente, se usa presentación de crema o ungüento viscoso (con alto contenido de grasa) para una piel más seca, pero en caso de presentar eccema se aplica una crema y/o loción con un elevado contenido de agua (Francis, 2014, p. 4).

En relación con este último, se aconseja aplicar la crema varias veces durante el día, debido a que se absorbe muy rápido en la piel. Es relevante utilizar un emoliente sin aroma o perfume u otros alérgenos potenciales, debido a que pueden generar una sensibilización alérgica secundaria. A los que presentan eccema seco y severo les convienen las preparaciones de alquitrán en presentación de vendas oclusivas y cremas (Francis, 2014, p. 4).

Gelmetti y Wollenberg (2014), citados por Álvarez (2012), relatan que un error usual generado por médicos pediatras es que se rehúsan a la aplicación de corticosteroides tópicos, fármacos requeridos para disminuir la inflamación; esto permite que el emoliente penetre efectivamente, con el fin de mantener el control de la patología por sí solo. Esta falta deriva de la premisa de que los emolientes son siempre efectivos y nunca tienen efectos adversos. No obstante, se ha dicho anteriormente, que los emolientes serán únicamente efectivos cuando se cuente con estos dos supuestos: inflamación controlada (con ausencia de exudado) y que la forma farmacéutica del emoliente es la necesaria para el tipo de lesión a tratar (p. 16).

## **Terapia farmacológica**

### **Tratamiento tópico: Corticosteroides.**

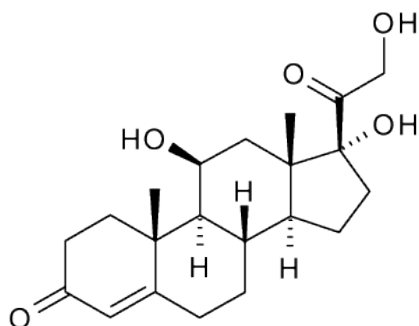
El tratamiento en el eccema atópico es basado, primordialmente, en la aplicación tópica, el cual va orientado a controlar el origen y desarrollo de la enfermedad, fundamentalmente, en la inflamación inmunológica que sucede en la epidermis (Mateos, 2011, p. 32).

Los corticosteroides tópicos (CT) son las drogas más utilizadas en la práctica clínica de dermatología. El logro de la terapia se relaciona con un preciso diagnóstico y la evaluación correcta del paciente, el área de la lesión, el tipo de lesión, la edad del individuo y la respuesta de la dermatitis al fármaco que se va a usar. (Mateos, 2011, p. 32).

Los CT han sido utilizados como terapias farmacológicas para tratar esta enfermedad hace aproximadamente unos 60 años. Desde ahí, estos se han aplicado en diversas patologías de la piel y se han transformado en el tratamiento de primera línea, debido a su acción antiinflamatoria, antiproliferativa, vasoconstrictora e inmunosupresora (Cheirif, 2015, p. 306).

En 1952, Sulzberg y Witten sintetizaron una molécula tópicamente activa, llamada *sustancia F*, que a través de los tiempos fue denominada *hidrocortisona* o *cortisol* (véase la figura 34). El descubrimiento de la hidrocortisona inició el período de la corticoterapia tópica en las patologías de la piel (Ramírez, 2014, p. 801).

Figura 34. Cortisol



Nota: Rizzo, Roganovich y Serra (2012, p. 159).

En el paso del tiempo, se realizó la esterificación de diferentes moléculas, que reside en la modificación del lugar de los enlaces y de los grupos OH. Esto permite incrementar la solubilidad en lípidos y la penetración de los esteroides. Este proceso les atribuye a los corticoides la propiedad de ser metabolizados en la superficie cutánea por enzimas epidérmicas antimetabolitos

inactivos. La estructura base de los corticosteroides ha sido cambiada, con el fin de lograr un mejor ingreso del principio activo en la epidermis, potenciando los efectos antiinflamatorios, mejorar su biotransformación en la piel con procesos de halogenización y esterificación y con las diversas formas galénicas incrementar su potencia (Ramírez, 2014, pp. 801-802).

Los corticosteroides tópicos son antiinflamatorios esteroideos que desde hace mucho tiempo se mantienen como la primera línea en el tratamiento antiinflamatorio para controlar los brotes agudos de la DA y las principales necesidades individuales del paciente (prurito, insomnio y quemazón). Está comprobado que son medicamentos seguros indicados tanto para formas leves, moderadas o severas de DA, siempre y cuando se utilice el indicado para cada lesión y se haga un uso correcto y racional de ellos. (Álvarez, 2017, p. 16).

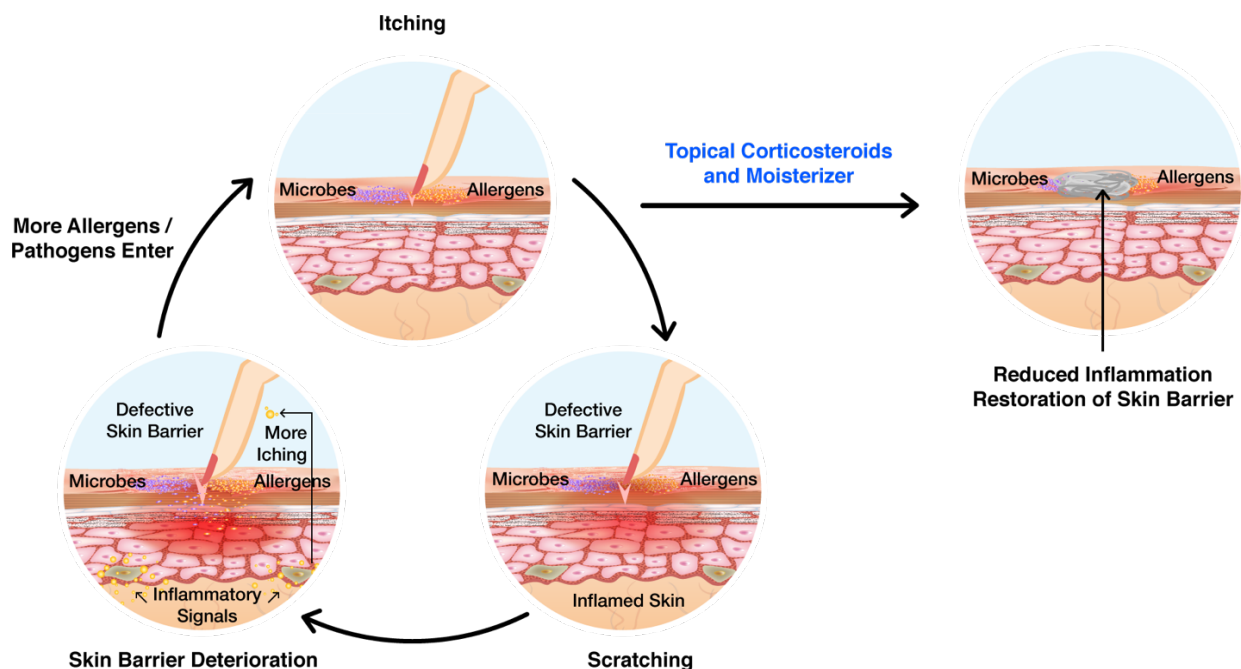
#### ***Mecanismo de acción.***

La potencia y los efectos adversos de estos fármacos están definidos por la solubilidad en el estrato córneo de la piel. Los esteroides tienen distintas fuerzas; la prueba más usada es el blanqueo cutáneo de McKenzie. El vehículo en el que se combina el corticoide es un factor que interfiere en la absorción percutánea. Adicionalmente, la potencia intrínseca de la molécula del corticoide y el vehículo en el que se anexan, son otros factores en la habilidad de estos compuestos para ingresar al estrato córneo. Inicialmente, es la necesidad de la piel. La piel lesionada no tiene la barrera como el estrato córneo normal, sin enfermedad de fondo, lo que facilita un mayor ingreso en una piel saludable (véase la figura 35) (Ramírez, 2014, p. 802).

La segunda causa, que establece el mismo autor, es la hidratación de la piel. Hay un aumento del ingreso en el SC cuando se tiene una buena hidratación como en las áreas de las axilas e inguinal, por lo que se inclina a hacer uso de formulaciones con una menor potencia en dichas zonas. Los ungüentos generan una mayor hidratación en comparación con las cremas, y es esta la causa de una mayor penetración en la piel. Es así como las formulaciones con una mayor cantidad oleosa de cualquier corticoide tópico son, por lo general, más potentes y eficaces, en

contraste con una crema. Asimismo, otro factor que afecta la introducción de la droga es el grosor que presente el estrato córneo (p. 802).

Figura 35. Atopic Dermatitis (Eczema)



Nota: Bologna, Jorizzo y Schaffer (2012, p. 1).

Sobre la base de las consideraciones anteriores, los corticosteroides tópicos funcionan por diferentes mecanismos de acción, efectuando su acción tanto en la capa epidérmica como en la dérmica. Su eficacia se basa fundamentalmente en las cualidades vasoconstrictoras, acciones vasoconstrictoras y antiproliferativa (p. 802).

Los esteroides tópicos hacen su efecto en diversos tejidos y tipos celulares, tanto a nivel intra como extracelular.

Esta acción está mediada por receptores, el cual es una proteína de 777 aminoácidos. Este se mantiene en el citoplasma como un complejo de multiproteínas de choque térmico inactivas, inmunofilinas, ciclofilinas y calreticulina. Cuando una hormona esteroidea se une a su receptor, el complejo

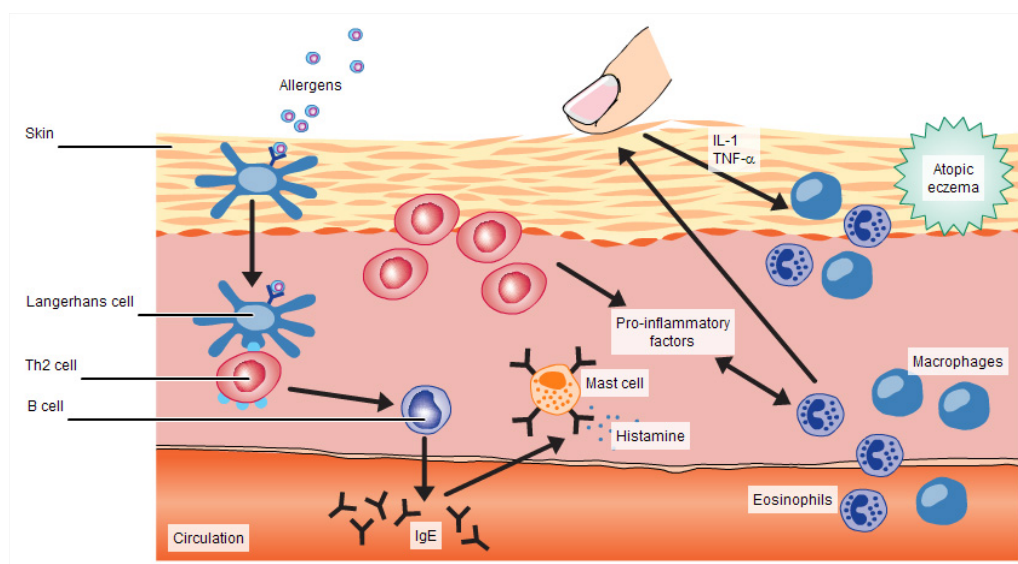
se disocia y el receptor migra al núcleo. Una vez en el núcleo, el receptor se une a la secuencia de ADN conocida como elementos de respuesta de glucocorticoides y provoca un aumento o disminución de los genes de respuesta. (Cheirif et al., 2015, p. 306).

El resultado antiinflamatorio se genera debido a la disminución de producción de las citocinas y moléculas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, IL-1, IL-2, IL-6 e IL8, moléculas de adhesión intercelular (ICAM)-1, E-selectina, leucotrienos y prostaglandinas (véase la figura 36). Asimismo, según mencionan Cheirif et al. (2015), tienen acción sobre las células que se citan a continuación:

- Neutrófilos: su acción es inhibir la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales. Además, incrementan su liberación de la médula ósea provocando neutrofilia, reduciendo su llegada a las zonas que presentan inflamación y disminuyen la apoptosis.
- Linfocitos: los esteroides realizan la redistribución de estos, concluyendo en una leucopenia transitoria, atenuando la proliferación de las células T efectoras, disminución de la función de las células B y la producción de anticuerpos. Si bien estos fármacos actúan sobre las células B y T, la inmunidad celular es más propensa en comparación con la inmunidad humoral, puesto que los linfocitos B son más resistentes a la acción de los corticosteroides.
- Eosinófilos: su efecto es disminuir los eosinófilos circulantes y aumentar su muerte celular programada.
- Monocitos y macrófagos: esta droga antagoniza la diferenciación de los macrófagos e inhibe las múltiples de sus funciones, dado que reducen su producción, diferenciación y presentación de antígenos.
- Mastocitos: actúan disminuyendo su elaboración de citosinas (p. 306).

Grau (2006), citado por Álvarez (2017), menciona que la efectividad de estas drogas es a causa primordialmente de su acción antiinflamatoria generada por la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias: lipocortina 1, interleucina 10, entre otros. Por otra parte, inhibe la expresión de genes relacionados con la producción de varias sustancias inflamatorias (citocinas, enzimas, moléculas de adhesión y receptores). Asimismo, tienen efectos inmunomoduladores al elaborar un descenso de las células de Langerhans y la inhibición de la actividad de los linfocitos T y eosinófilos (p. 6).

Figura 36. Los alérgenos ingresan al cuerpo a través de una barrera cutánea defectuosa, lo que lleva a la activación de las células TH2, que desencadenan el sistema inmunitario adaptativo. Las células TH2 promueven la actividad de otras células y los factores que circulan por todo el cuerpo y causan alergias y eccemas atópicos



Nota: Ainsworth (2011, p. S12).

Ramírez (2014) refiere que en la piel se han distinguido receptores determinados para los corticosteroides, así como en la capa más superficial y en los fibroblastos dérmicos, los cuales se relacionan con el efecto antiproliferativo. Esta acción ejerce un adelgazamiento de la epidermis, y también afecta la actividad fibroblástica de la dermis. En consecuencia, el resultado antiproliferativo en la dermis determina una disminución en las fibras de colágeno y las sustancias intralesionales de los mucopolisacáridos; por ello, se ha notado su utilidad en el

tratamiento de los queloides y de las cicatrices hipertróficas. Esa cualidad puede inducir al elevamiento en la fragilidad de los vasos dérmicos con púrpura secundaria y atrofia grasa localizada en la profundidad de la dermis (p. 802).

El mismo autor establece que el efecto inmunomodulador de estos medicamentos es debido al descenso de las células de Langerhans, que inhiben la actividad de los linfocitos T por medio de la apoptosis y de los eosinófilos, y de este modo bloquean el ciclo celular. También, asegura que no se conoce el mecanismo por el cual los corticosteroides tópicos producen vasoconstricción. La disminución del enrojecimiento en la dermatitis se debe al potencial de estas drogas para desarrollar la constricción de pequeños capilares en la dermis superficial. De igual manera, esta capacidad está vinculada con la efectividad, siendo de este modo útil para predecir la actividad clínica (p. 802).

### ***Clasificación.***

Álvarez (2017), menciona que, para escoger el mejor corticosteroide, el profesional especialista se guía por ciertos criterios, buscando lograr la mayor eficacia con la menor incidencia de manifestaciones adversas. Asimismo, asegura que hay que tomar en consideración las cualidades intrínsecas del medicamento, las cuales son la potencia y la concentración en la que se encuentra el esteroide (p. 16).

Según McKenzie, citado por Cheirif et al. (2015), expresa que la aplicación de los esteroides se clasifica por su acción vasoconstrictora. No obstante, afirma, al igual que Ramírez, que se desconoce el por qué causan este efecto, pero se considera que es por la inhibición de los vasodilatadores naturales, como: histamina, prostaglandinas y bradicinina. Igualmente, generan una disminución de la dilatación de los capilares en la dermis, reduciendo así el eritema (p. 306).

El categorizar estos fármacos resultado de su vasoconstricción residió en aplicarlos en piel normal de voluntarios sanos, y visualizar la capacidad de los participantes para presentar el blanqueamiento de la piel, el transcurso en que se obtiene y el período de su efecto. La fuerza vasoconstrictora se relaciona con su potencial antiinflamatorio. Por esta razón, se dividen los esteroides según su potencia. La clasificación estadounidense los agrupa en siete grupos, pero los británicos los dividen en cuatro grupos, debido que esta no se considera el vehículo utilizado. Sin

embargo, ambas clasificaciones son de mayor a menor potencia: superpotentes (grupo 1), potentes (grupos 2 y 3), potencia intermedia (grupos 4 y 5) y baja potencia (grupos 6 y 7), mostrados en las tablas 9 y 10 (Cheirif et al., 2015, p. 307).

Tabla 9. Clasificación estadounidense de los esteroides tópicos

CLASE	FÁRMACO
Clase 1 (superpotente)	Dipropionato de betametasona en crema o ungüento 0.05% Propionato de clobetasol en crema o ungüento 0.05% Propionato de halobetasol en crema o ungüento 0.05%
Clase 2 (potente alta)	Acetonido de triamcinolona en ungüento 0.5% Aceponato de metilprednisolona en crema, pomada o loción 0.1% Furoato de mometasona ungüento 0.1%
Clase 3 (potente baja)	Propionato de fluticasona en ungüento 0.005% Valerato de betametasona ungüento 0.1% Aceponato de hidrocortisona crema 0.127%
Clase 4 (intermedio alta)	Furoato de mometasona crema 0.1% Acetónido de flucinolona crema o ungüento 0.025%
Clase 5 (intermedio baja)	Butirato de hidrocortisona crema, ungüento o gel 0.1% Valerato de betametasona crema 0.1% Propionato de fluticasona crema 0.05%
Clase 6 (baja o suave)	Desonida crema o ungüento 0.05% Acetónido de flucinolona crema 0.01%
Clase 7 (muy baja o suave )	Hidrocortisona crema 1%

Nota: Cheirif et al. (2015, p. 307).

Tabla 10. Corticoides tópicos clasificados según la potencia (Clasificación de Martindale de 1993)

Clase 1 o potencia muy baja	Clase 2 o potencia alta	Clase 3 o potencia intermedia	Clase 4 o potencia débil
Betametasona dipropionato 0.05%	Betametasona dipropionato 0.05%	Aclometadona dipropionato 0.05%	Desonida 0.05%  Dexametasona 0.1-

Clobetasol propionato 0.05%	Betametasona valerato 0.1%	Beclometasona dipropionato 0.025%	0.2%
Difluocortolona valerato 0.3%	Budesonida 0.025%	Betametasona valerato 0.1%	Fluocortina 0.75%
Halcinónido 0.1%	Desoximetasona 0.25%	Clobetasona butirato 0.05%	Hidrocortisona acetato 0.1-2.5%
	Flucortolona valerato 0.1%	Desoximetasona 0.05%	Metilprednisolona acetato 0.25%
	Fluocinolona acetónido 0.2%	Flucortina butilesterato 0.75%	
	Fluocinónido 0.05%	Fluocortolona	
	Fluticasona propionato 0.05%	Flumetasona pivalato 0.025%	
	Halometasona 0.05%	Fluorcinolona acetónido < 0.01%	
	Hidrocortisona butirato 0.1%	Flurandrenolona 0.0125%	
	Metilprednisolona aceponato 0.1%	Hidrocortisona aceponato 0.1%	
	Mometasona furoato 0.1%	Hidrocortisona valerato 0.2%	
	Prednicarbato 0.25%		
	Triamcinolona acetónido 0.1%		

*La potencia relativa de algunos productos depende de la forma galénica utilizada (ungüento, pomada, crema, gel, loción).*

Nota: Ramírez (2014, p. 803).

### ***Vehículos y absorción.***

La selección de la forma galénica tiene gran importancia, así como la elección de la droga, puesto que esto condiciona la efectividad de la terapia al influir en la absorción y tiempo de acción, que estará sujeta a la naturaleza de los excipientes que lo contengan (véase la figura 37). Adicionalmente, Grau (2006), mencionado por Álvarez (2017), comenta que es frecuente disponer de preparaciones farmacéuticas con otros componentes que también son capaces de cambiar la acción de los corticosteroides, así como la urea, la cual mejora la hidratación y el ácido salicílico, que actúa como queratolítico (p. 17).

Figura 37. Formas farmacéuticas ordenadas de mayor a menor según la capacidad para aumentar la potencia del efecto a igualdad de principio activo, dosis y concentración en la formulación de corticosteroides tópicos



Nota: Lázaro et al. (2010), citados y modificados por Álvarez (2017, p. 17).

Con referencia a la ilustración anterior, nos ejemplifica cómo un mismo principio activo puede estar contenido en distintos vehículos, lo cual evidencia que la potencia tendrá dependencia hacia estas condiciones; es decir, el mismo esteroide puede estar en una clasificación con mayor fuerza si la presentación se encuentra en un ungüento, en contraste con una crema, la cual tiene una potencia menor (Cheirif et al., 2015, p. 307).

Según se ha citado, los ungüentos elevan la absorción percutánea de estas moléculas al aumentar la hidratación y temperatura de la piel, considerándose efectivos. Fundamentalmente,

tiene una base hidrofílica, que por lo general es parafina blanca, que causa una capa oclusiva sobre la superficie cutánea, evitando la evaporación de agua y pérdida de calor (no transpira). Usualmente, se coloca en pieles secas o muy secas, o bien, en condiciones de hiperqueratósicas de plantas y palmas, y en placas escamosas para contribuir a rehidratar el SC. Se recomienda no aplicarlas en zonas intertriginosas por la eventualidad de presentar maceración, foliculitis y absorción aumentada (Cheirif et al., 2015, p. 307).

El autor, aludido anteriormente, establece que las cremas son las más utilizadas para la dermatitis en grado agudo y subagudo, compuestas de aceite y agua y el agente activo que se dispersa entre ambos. Esta formulación no tiene sensación grasosa, lo cual es muy apetecido por los pacientes. Por otro lado, pueden generar resequedad en la piel, por lo que se sugiere complementarlo con un humectante. Habitualmente, se colocan sobre lugares de flexión e íntimos (genitales), de igual forma, y se pueden usar en todo el cuerpo (p. 307).

Las soluciones, lociones o geles y aerosoles se recomiendan para aplicarse en las áreas húmedas y pilosas, por ser productos de la comodidad. No obstante, están compuestos en ocasiones por alcohol y propilenglicol, lo cual puede provocar ardor e irritación en grados agudos de DA o con exudaciones y fisuras (Ramírez, 2014, p. 804).

Cheirif et al. (2015) explican que la aplicación de los esteroides superpotentes o potentes no se realiza en los pliegues o rostro, debido a que puede desarrollar atrofia epidérmica, rosácea o dermatitis perioral (p. 308).

La absorción varía dependiendo de la zona anatómica donde se coloca el producto. Según Feldmann y Maybach, en codos la absorción es de uno, la piel cabelluda absorbe aproximadamente cuatro veces más y el escroto 35 veces más en comparación con el codo. Se cree que esto tiene que ver con el grosor del estrato córneo y su composición lipídica. La absorción entre párpados y plantas de los pies varia hasta 300 veces, por lo que los efectos secundarios son mucho más severos en zonas de piel muy delgada (como la de los párpados). La hidratación de la piel aumenta de cuatro a cinco veces la absorción, por eso se recomienda aplicar el esteroide después del baño. (Cheirif et al., 2015, p. 308).

Se aconseja colocar capas delgadas de fármaco, ya que está demostrado que el exceso de dosis no acorta la mejoría del proceso. El estrato córneo se comporta de reservorio, facilitando un ingreso gradual del principio activo hacia las capas más profundas, y con una o dos aplicaciones al día es suficiente para la mayor parte de las formulaciones. Es por ello que se debe determinar la selección de un medicamento u otro, consecuencia de la diferencia de la estructura de la piel a través de toda la superficie del cuerpo (Lázaro et al. (2010), mencionado por Álvarez (2017), p. 18).

Cherif et al. (2015) manifiestan que en la medida de corticoesteroide que se le aplica al paciente en una zona definida se usa el procedimiento de la unidad de la punta del dedo (fingertip unit), el cual consiste en la cantidad de droga que cabe en la punta del dedo (sobre la yema). En dependencia del lugar a tratar, así será la medida a utilizar (véanse las tablas 11 y 12). Este método ayuda a que el paciente no coloque ni más ni menos de lo requerido, con el fin de prevenir que la terapia no funcione, y, por otro lado, para evitar los efectos adversos no deseados (p. 308).

Tabla 11. Cantidad de esteroide necesaria en cada área del cuerpo basada en unidades de la punta del dedo

Área del cuerpo a tratar	Unidades de la punta del dedo por aplicación
Cara y cuello	2.5
Tronco (anterior o posterior)	7
Un brazo	3
Una mano	0.5
Una pierna	6
Un pie	2

Nota: Cheirif et al. (2015 p. 308).

Tabla 12. Cantidades de aplicación de corticosteroides tópicos en adultos según localización de la lesión

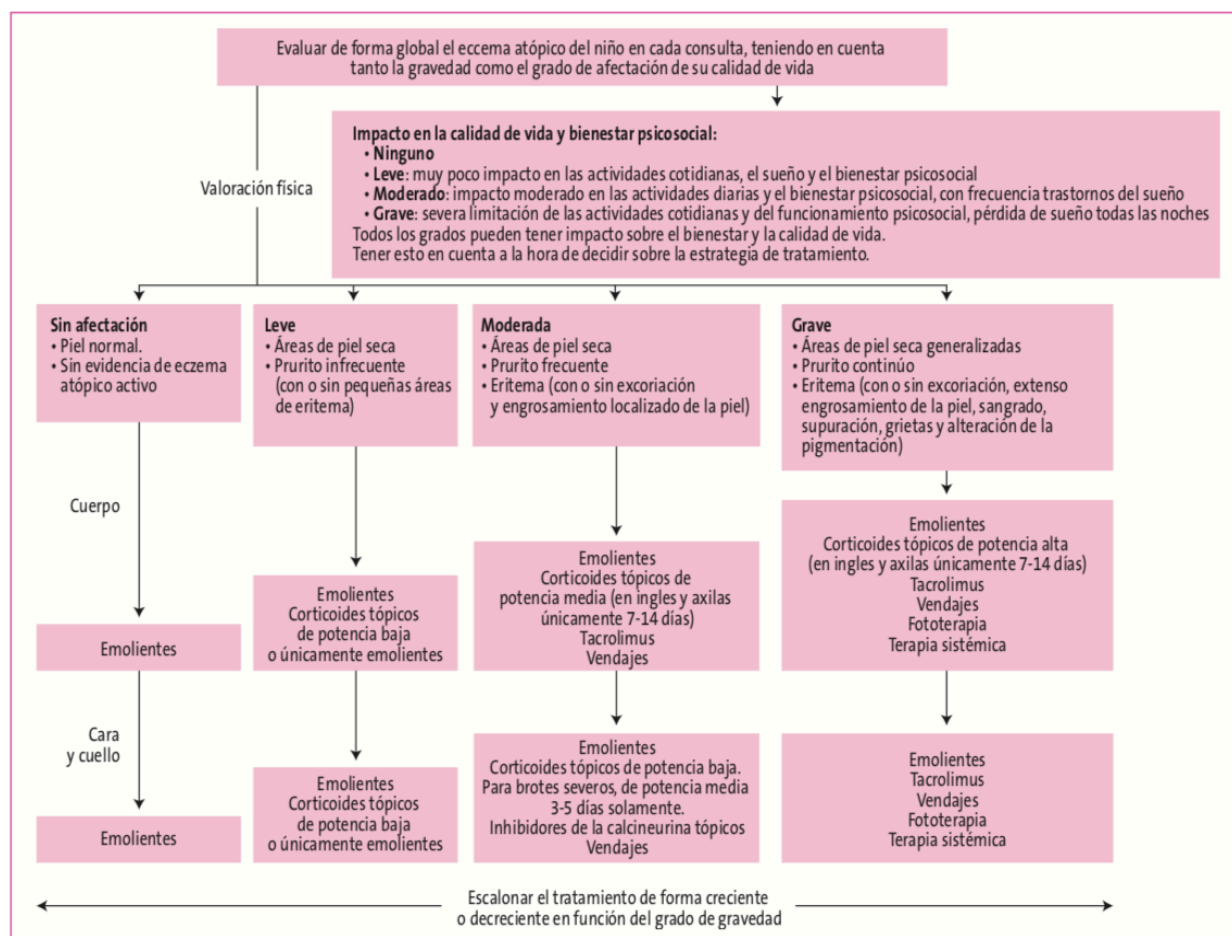
Cantidad de un medicamento para un adulto	
Cara y cuello	15-30 gramos
Ambas manos	
Cuero cabelludo	
Ambos brazos	3-60 gramos
Ambas piernas	100 gramos
Tronco	
Ingles y genitales	15-30 gramos

Nota: Lázaro et al. (2010), citados y modificados por Álvarez (2017, p. 18).

### ***Indicaciones y duración del tratamiento.***

Para seleccionar el esteroide correcto se consideran distintos factores: edad del paciente, lugar específico, período de evolución y el grado de dermatitis, grado de hiperqueratosis y los tratamientos utilizados anteriormente, así como comorbilidades. Las enfermedades que se caracterizan por presentar inflamación en la piel, como la dermatitis atópica, responden a los esteroides de baja potencia. La DA en adultos se requiere uno de media potencia; y en los grados crónicos, que se observe hiperqueratósicas, liquenificadas o induradas se necesitan moléculas potentes o superpotentes (véase la figura 38) (Cheirif et al., 2015, p. 308).

Figura 38. Algoritmo del plan escalonado de abordaje de la dermatitis atópica



Nota: Duelo et al. (2010, p. 209).

La regularidad de aplicación de estos medicamentos tópicos fue generada de forma empírica. Posterior a varios ensayos aleatorios se puntualiza que la colocación debe ser de 1 a 2 veces al día, considerándose ideal, puesto que descende el riesgo de efectos secundarios, disminuye el costo del tratamiento y aumenta el cumplimiento del paciente a la terapia. Asimismo, se establece una regla, en la cual describe que no se deben utilizar más de 45 gramos en 7 días de un corticoesteroide potente o 100 gramos a la semana de uno de potencia baja o moderada, sin oclusión, con el fin de prevenir efectos adversos a nivel sistémico (Cheirif et al., 2015, p. 309).

Pulido (2014) menciona que, para los brotes, se aconsejaba la aplicación de CT cada día hasta que las lesiones inflamatorias presentaran una mejoría significativa. Anteriormente, la utilización de los CT era suspendida con la recuperación de los síntomas y signos de la patología, modificando a hacer uso de cremas hidratantes y reiniciando los CT con las recaídas posteriores. No obstante, en estos últimos años, esta perspectiva en el tratamiento de mantenimiento se ha modificado, siendo ahora más proactivo, específicamente en los pacientes que presentan brotes con regularidad y en las mismas áreas (p. 11).

En ese mismo sentido, esto conduce a la colocación planeada de un CT una a dos veces por semana en estos lugares determinados, disminuyendo las tasas de recaídas, en contraste con el uso únicamente de cremas hidratantes; inclusive se ha demostrado que la utilización de los CT potentes en pausas alternas (fines de semana) continuos de emolientes e hidratantes, es equiparable a la utilización periódica de un CT bajo o de fuerza moderada (Pulido, 2014, p. 11).

Si la dermatitis desarrolla una respuesta positiva al tratamiento durante de 2-3 días, no habrá necesidad de alargarlo por mucho más tiempo. La duración de la terapia es variable, pero se limita a un lapso de 4 semanas; a partir de ese instante, si no responde adecuadamente, el paciente se deberá someter a una reevaluación y con una posibilidad de tener que cambiar de estrategia terapéutica, dado que la efectividad de estos medicamentos se estima como excelente. También, es conveniente que la retirada de los corticosteroides se efectúe de manera paulatina y no bruscamente, debido a que puede volver a generarse la aparición del brote nuevamente. En todo caso, es preferible recurrir a los de menos potencia y adicionar emolientes hasta terminar con la terapia (Mateos, 2011, p. 35).

### ***Contraindicaciones.***

Siempre verificar si existe algún tipo de contraindicación. Para esteroides tópicos tales como infección, infestaciones subyacentes, atrofia, síndrome de adicción de rebote, áreas ulceradas. Contraindicaciones absolutas tales como conocida hipersensibilidad al esteroide tópico, conocida hipersensibilidad al vehículo. Contraindicaciones relativas infecciones virales, fúngicas,

bacterianas, infestación, ulceración, uso de esteroides de alta o mediana potencia en niños, uso de esteroides en cara, ingles y axilas. (Ramírez, 2014, pp. 803-804).

### ***Efectos adversos.***

Los inicios de efectos secundarios de los esteroides tópicos fueron reportados y publicados en 1955, posteriormente al uso de fluorocortisona. Se han registrado efectos adversos locales y sistémicos. En condiciones habituales, solo el 1% del CT se absorbe en la piel y es terapéuticamente activo. No obstante, con este bajo valor se pueden desarrollar los efectos no deseados. Adicionalmente, los efectos locales son más comunes, sobrepasando a los sistémicos (véase la tabla 13) (Cheirif et al., 2015, p. 309).

Tabla 13. Principales efectos adversos de los esteroides tópicos

ATROPIA	ESTRÍAS, TELANGIECTASIAS, PÚRPURA, EQUIMOSIS, ÚLCERAS
Oculares	Glaucoma, cataratas, aumento de la presión intraocular
Infeciosos	Tiña incógnita, candidiasis, herpes simple, molusco contagioso, escabiasis, reactivación de sarcoma de Kaposi, granuloma glúteo infantil
Acneiformes	Acné por esteroides, dermatitis perioral, rosácea por esteroides
Farmacológicos	Taquifilaxis, rebote de dermatosis, adicción a esteroides
Sistémicos	Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, síndrome de Cushing, crisis de Adisson, retraso del crecimiento en niños, hiperglucemia
Otros	Hirsutismo o hipertrichosis, cambios de pigmentación, dermatitis por contacto

	alérgica, eccema craquelé
--	---------------------------

Nota: Cheirif et al. (2015 p. 309).

La taquifilaxis se caracteriza por un descenso progresivo, producto del uso continuo y extendido del esteroide. Sucede cuando el cuerpo se vuelve tolerante a las acciones terapéuticas de un fármaco en singular. No se ha verificado explícitamente posterior a cuántas semanas de uso del esteroide se observa la taquifilaxis (Cheirif et al., 2015 p. 310).

### ***Atrofia y telangiectasias.***

La atrofia es el efecto secundario más frecuente, especialmente en terapias prolongadas; sin embargo, se puede desarrollar de 3 a 14 días de tratamiento. Asimismo, la totalidad de los esteroides causan atrofia en la piel en distintos grados. Esto se encuentra sujeto a la zona donde se colocó, la medida, la fuerza, la edad del paciente, período de uso y si se usó o no con oclusión. Los lugares intertriginosos y la cara son más vulnerables a causa de que la piel en estas áreas es muy delgada (Cheirif et al., 2015 p. 310).

Por otra parte, estas moléculas incentivan las células endoteliales microvasculares de la dermis, lo que origina una dilatación anormal de capilares y surgimiento de telangiectasias; por ello, se ve la piel delgada, brillante y con vasos dilatados (Cheirif et al., 2015 p. 310).

### ***Estrías.***

Cheirif et al. (2015) mencionan que las estrías se deben al daño de la dermis, generado por el edema e inflamación, sucesivo al depósito de colágeno en las líneas de estrés mecánico. Son tejido cicatricial, por lo que son permanentes (p. 310).

### ***Acné o dermatitis acneiformes.***

Siguiendo la referencia del mismo autor, los CT pueden ocasionar erupciones acneiformes. Al inicio es probable que mejoren las pápulas y pústulas inflamatorias del acné, pero luego, con el uso crónico de esteroides, es usual que se desarrolle una dermatitis acneiforme (p. 310).

***Dermatitis tipo rosácea/rosaceiforme.***

“Es una dermatosis compuesta de pápulas, pústulas, papulovesículas y en ocasiones nódulos con telangiectasias sobre una base difusa eritematosa y edematosa en cara. Ocurre por el uso prolongado de esteroides tópicos o como un fenómeno de rebote después de suspenderlos” (Cheirif et al., 2015 p. 310).

***Adicción/síndrome de abstinencia a esteroides.***

Se asocia a los pacientes que sienten la necesidad de hacer uso de los corticosteroides siempre, y sienten el temor a presentar recaídas o rebotar de alguna dermatosis anterior. Se detalla como “síndrome de abstinencia” hacia los esteroides, producto de su uso extendido y usual de CT de potencia alta, especialmente en toda el área del rostro y genitales. El signo más frecuente es el eritema y percepción de quemadura; aparece de días a semanas posterior a suspenderlos. Hay dos manifestaciones clínicas: papulopustular y eritematoedematosa. La primera es más habitual en pacientes con patologías ecematosas severas, como dermatitis atópica (Cheirif et al., 2015 p. 310).

En referencia a lo anterior, se dificulta distinguir entre un síndrome de abstinencia y una recaída; lo que nos guía hacia el primero es que el paciente refiera ardor, eritema confluyente después de suspender el medicamento y el precedente del uso prolongado de los mismos, por lo general en cara o partes íntimas. La terapia consiste en hacer uso de estos, dar soporte con fomento de agua fría y tener asistencia psicológica (p. 310).

***Dermatitis por contacto alérgica a esteroides.***

Usualmente es secundario al vehículo o conservador con el que está preparado el esteroide, aunque también es posible una dermatitis por contacto alérgica al esteroide en sí. Incluso, en el año 2005 los esteroides tópicos fueron considerados “El alérgeno del año”. La prevalencia reportada es de 0.5 a 5% y se ha demostrado que es más común con los esteroides no fluorinados, como hidro-cortisona. Se sospecha en pacientes que empeoran con el uso de los mismos, y en estos casos se recomienda realizar pruebas de parche para

diferenciar si el culpable es el vehículo o el esteroide en sí. (Cheirif et al., 2015, p. 311).

### ***Cambios en la pigmentación.***

Cheirif et al. (2015) relatan que la utilización de estos fármacos tópicos puede ocasionar zonas de hipopigmentación, debido a que se interpone con la síntesis de melanina. Por lo general, posterior a su suspensión, se vuelve a la normalidad (p. 311).

### ***Empeoramiento de infecciones cutáneas.***

Cheirif et al. (2015) nos dicen: “Durante el uso de esteroides se pueden presentar diversas infecciones por hongos, como onicomicosis, pitiriasis versicolor, candida e infecciones por dermatofitos. También pueden empeorar una tiña (tinea incógnita), herpes simple, molusco contagioso o escabiasis” (p. 310).

### ***Efectos adversos sistémicos.***

Los esteroides clasificados en el grupo 1, según los estadounidenses, pueden provocar supresión del eje hipotálamo-hipófisis con una cantidad de 2 gramos/día en un lapso de 2 o más semanas. Los factores de riesgo asociados son: uso de esteroides de potencia superalta por mucho tiempo, colocarlos en zonas del cuerpo donde se logre una alta absorción y oclusión. Asimismo, se han reportado con frecuencia en niños que usan esteroides superaltos y en tiempo prolongado, padecer el síndrome de Cushing, usualmente con el clobetasol. Por ello, no se aconsejan más de 50 gramos a la semana durante más de 15 días o en individuos menor a 12 años de edad. Adicionalmente, se ha observado una relación de la supresión del eje, por lo que se recomienda hacer uso de esteroides de baja fuerza que resuelvan la dermatosis y en un corto período. Otros efectos a nivel sistémico descubiertos han sido: hiperglicemia, edema e hipocalcemia (Cheirif et al., 2015, p. 311).

### **Tratamiento sistémico: Dupilumab.**

La dermatitis atópica es una patología inflamatoria común de la piel, asociada a factores genéticos y ambientales. Asimismo, se le otorgan tanto los defectos de la barrera cutánea como las respuestas inmunes anormales, lo cual provoca la inflamación a nivel cutáneo. Los tratamientos convencionales están sujetos principalmente de la evitación de alérgenos, preparaciones galénicas que generen hidratación en la piel y supresores inmunitarios tópicos y sistémicos, algunos con toxicidad relevante y efecto terapéutico transitorio. A medida que se tiene mayor conocimiento, se comprenden las vías inmunes y moleculares específicas que generan los diversos mecanismos de la DA. De ahí surgen múltiples experimentos, en particular las terapias biológicas, que ofrecen la posibilidad de terapias seguras y eficaces en su uso prolongado (Dhingra, Guttman y Leung, 2013, p. 1).

En ese mismo sentido, Ferreira y Torres (2018) manifiestan que la terapia del eccema atópico es un reto y es limitado. Por lo general, los pacientes presentan esta patología en grados leves, pero la quinta parte la padece en forma entre moderada y severa. En el grado leve de DA, los fármacos y el cuidado de la piel establecido en el algoritmo para tratarla son suficientes para contrarrestar los síntomas; caso contrario en el carácter moderado y severo, el cual propone un mayor desafío (p. 2).

La terapia tópica no siempre cumple las expectativas y la utilización de medicamentos inmunosupresores sistémicos; se observan restringidos a causa de sus posibles efectos adversos y toxicidades. Por eso, se requiere de nuevas alternativas terapéuticas sistémicas que cumplan con características seguras y efectivas que nos apoyen a tratar la DA en los grados de moderado a severo (Ferreira y Torres, 2018, p. 2).

### ***Anticuerpos monoclonales.***

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que son parte del sistema inmune; es decir, son generadas por las células B, “con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Los anticuerpos monoclonales son herramientas esenciales en el ámbito

clínico y biotecnológico, y han probado ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas” (Castaño, Machado y Téllez, 2006, p. 186).

Un anticuerpo monoclonal humanizado significa que contiene un 90% de material humano, lo que reduce la inmunogenicidad de los anticuerpos, es decir, el reconocimiento como extraño y posterior rechazo por el sistema inmune del receptor. Los anticuerpos humanos son aquellos que se obtienen a partir de cultivos de linfocitos humanos. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos ya que reaccionan contra un único epítoto del antígeno. Es así que los anticuerpos monoclonales y los policlonales se diferencian fundamentalmente por su especificidad. (Cuñetti, 2012, p. 3).

#### ***Anti IL-4/IL-13: Dupilumab.***

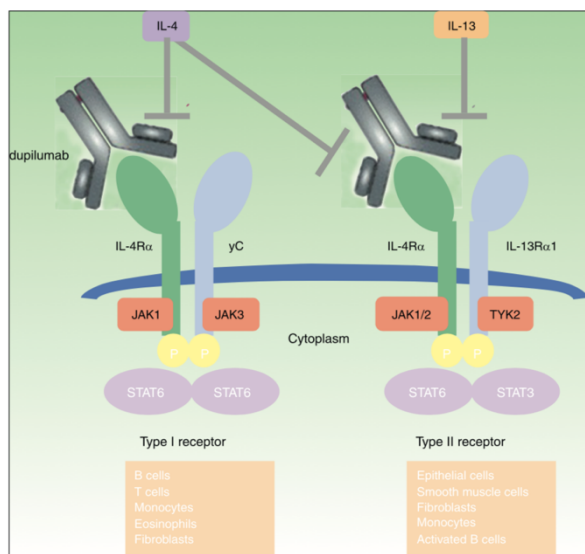
Debido a que la IL-4 y la IL-13 se especifican como las citoquinas primordiales en la fisiopatología del EA, las investigaciones se orientaron en valorar la posibilidad de los anticuerpos monoclonales en dirección a combatir estas citoquinas.

La IL-4 y la IL-13 actúan por medio de la subunidad común del receptor de IL-4 (IL-4Ra) y expresión aumentada da como resultado una síntesis disminuida de proteínas de la barrera de la piel (es decir, filagrina). La piel con la barrera rota es más propensa a la penetración de alérgenos y patógenos ambientales en las capas más profundas de la piel. (Brough et al. (2015), citados por Dumyczl (2017), pp. 5-6).

Dupilumab (Dupixent, nombre de la marca comercial) “es un anticuerpo monoclonal de IgG4 totalmente humano dirigido contra la subunidad IL-4Ra del receptor de IL-4. El enlace de Dupilumab a la subunidad IL-4Ra inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, dos citoquinas de tipo 2 (Th2)”. El principio activo fue elaborado por Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi como un potencial anticuerpo terapéutico para tratar patologías atópicas y alérgicas en las que se plantea

que IL-4 e IL-13 son relevantes promotores de la enfermedad (véase la figura 39) (Shirley, 2017, p. 1).

Figura 39. Mecanismo de acción de Dupilumab: Dupilumab actúa sobre la subunidad  $\alpha$  del receptor de la interleucina 4 (IL-AR  $\alpha$ ). El IL-4R  $\alpha$  es parte tanto de los receptores de la IL-4 tipos I y II como del receptor de la IL-13, de ahí que Dupilumab inhiba la señalización en cascada de las interleucinas IL-4 Y IL-13



Nota: Ferreira y Torres (2018, p. 3).

En referencia con el mismo autor, en marzo del 2017, el Dupilumab es por primera vez aprobado en los Estados Unidos, para el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos que no han respondido a sus brotes con terapias tópicas o cuando estas se encuentran contraindicadas. Es así como este fármaco se convirtió en el primer tratamiento biológico autorizado en DA (p. 1).

Dupilumab está contenido en una jeringa precargada de una sola dosis, y se aplica mediante una inyección subcutánea en el muslo, abdomen o la parte superior del brazo. La dosis aconsejada es una de carga de 600 mg (dos aplicaciones de 300 mg en distintas áreas) continuas de 300 mg cada 2 semanas, con rotación del lugar de inyección. Dupixent puede utilizarse

concomitantemente con corticosteroides tópicos o ausencia de estos, e igualmente los inhibidores de calcineurina tópicos también pueden usarse para zonas complicadas (Shirley, 2017, p. 1).

Con base en los estudios realizados a este anticuerpo monoclonal, Hajar y Hanifin (2018) mencionan que los efectos secundarios fueron muy pocos, pero dentro de estos se incluye: la conjuntivitis, reacciones en el lugar de aplicación del inyectable, nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior. Habitualmente, los fármacos antiinflamatorios oftálmicos tópicos eran requeridos para controlar los síntomas oculares, en comparación con otros casos que se solucionaron espontáneamente (p. 105).

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En esta sección se describe la metodología utilizada para el desarrollo de este trabajo. Se detalla el método por el cual se obtuvo la recopilación de datos, y se nombran las fuentes de información que coadyuvan a la elaboración de los objetivos planteados. Asimismo, se especifican las categorías de análisis, las cuales contribuyen en el entendimiento de la discusión de resultados y las conclusiones de la investigación.

#### **Método**

La actual investigación se hizo a través de una revisión bibliográfica, en la que se recopilaron 23 artículos de distintas bases de datos (de los cuales 19 fueron en idioma inglés y 4 en español), y se tomaron en consideración los presentes criterios de inclusión: artículos con menos de 15 años de antigüedad en relación con la eficacia y seguridad del uso de corticosteroides tópicos y las terapias biológicas, en específico el Dupilumab, para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos a nivel internacional. Cabe agregar que los criterios de exclusión que se establecieron fueron los escritos que sobrepasan los años establecidos; es decir, mayores de 15 años y aquellos que no tienen ningún vínculo de interés con los parámetros mencionados anteriormente, por lo que no se incluirá información de la farmacocinética de los corticosteroides tópicos y Dupilumab, así como de las diversas patologías a nivel cutáneo y otros fármacos referentes para tratar la dermatitis atópica. Asimismo, se excluyeron los esteroides de uso sistémico.

#### **Fuentes de información**

En el siguiente apartado se muestran los artículos seleccionados, los cuales brindaron la información requerida para llevar a cabo esta revisión bibliográfica.

Tabla 14. Fuentes de información

Artículo	Resumen
2006. Guiote, M. Estudio de la prevalencia de dermatitis atópica en escolares de 6-7 y 13-14 años de Granada Capital y Costa. España.	En la presente tesis se estudió, por medio de un diseño observacional descriptivo transversal, el uso de encuestas, que determinó la prevalencia de la dermatitis atópica en infantes, en comparación con los adolescentes de la capital y zonas costeras.
2010. Herrero, J. y Moreno, F. Protocolo de dermatitis atópica. España.	Realizaron una revisión bibliográfica, donde se evidenció la acentuación de la DA durante los últimos años, sus diferentes factores y manifestaciones clínicas. Como consecuencia, se creó un protocolo de actuación dirigido a los farmacéuticos con base en los criterios de gravedad que presente el paciente.
2011. Fernández, J. y Armario, J. Nuevas perspectivas terapéuticas en dermatitis atópica. España.	El artículo refiere que el objetivo de la terapia farmacológica es el control de los síntomas, y en ningún caso la rehabilitación de la patología, por lo que concluyen que la aplicación de agentes biológicos es una opción terapéutica para tratar la DA, siempre y cuando se demuestre su seguridad y eficacia ante esta enfermedad.
2013. Daudén, E., Lara, N., Mora, A. y Sánchez, J. Impacto de la calidad de vida relacionada con la salud en población pediátrica y adulta española con dermatitis atópica. Estudio PSEDA. España.	Se realizó un estudio epidemiológico, prospectivo, multicéntrico, en consultas de dermatología, con pacientes pediátricos y adultos con DA de más de un año de evolución, sin otra patología inflamatoria crónica dermatológica. Se concluyó que la DA afecta la calidad de vida de los pacientes, tanto pediátricos como adultos, correlacionándose con la presencia e

	intensidad del prurito.
2013. Calderón, G. Manejo de la dermatitis atópica en atención primaria. Costa Rica.	Con base en la información recopilada de diferentes artículos, este escrito estudia el manejo de la dermatitis atópica en atención primaria, determinando que la población se puede controlar con medidas en el cuidado de la piel y la utilización de los esteroides tópicos, pero, como es de esperar, no todos los pacientes se tratan de la misma forma, y esto conlleva evaluar la respuesta a nuevas terapias que el mercado ofrece.
2010. Garnacho, G., Moreno, J. y Salido, R. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. España..	En este artículo se realiza una revisión de las opciones terapéuticas que se disponen actualmente para tratar los casos de dermatitis atópica moderada-severa, y concluyen por medio de su experiencia y análisis de la información, el planteamiento de un posible algoritmo terapéutico.
2014. Acón, E. Dermatitis atópica. Costa Rica.	En su revisión, anota que lo principal es disminuir los síntomas, evitar las recaídas y tener en observación el comportamiento de las lesiones cutáneas. Es por ello que concluye en la higiene y protección de la piel, con el uso de tratamientos tópicos, sistémicos y, sobre todo, en la educación del paciente en el conocimiento de la enfermedad, de los controles y el racionalismo de los productos.
2014. Ramírez, W. Uso correcto de los esteroides tópicos en atención primaria. Costa Rica.	Este artículo describe que los esteroides tópicos es el tratamiento inicial para los problemas dermatológicos, ya sea para los infantes como en las personas adultas. El autor determina que la clave está en identificar el tipo de paciente, con el fin de

	recomendarle el esteroide ideal.
2016, Rivero, J. I. Dermatitis atópica. Costa Rica.	En su publicación, indica que la patología está en transcurso de crecimiento cada día, a lo cual lo relaciona con el hábito de higiene, debido a que la falta de infecciones en edades tempranas beneficia el surgimiento de enfermedades atópicas; lo que da por concluido que una intervención, pronta y oportuna, crea la posibilidad de evitar una mayor sensibilización a demás alérgenos en etapas posteriores de la vida.
2016. Alvarado, S., Cabalceta, S., Cano, M., Céspedes, W. y Valverde, P. Prevalencia de alergias en la población odontológica en Costa Rica, 2016. Costa Rica.	Basados en el análisis de literatura relacionada con el tema y cuestionarios en la elaboración de su escrito, manifiestan que las personas en las que perdura la dermatitis atópica en el período de lactancia o posterior a la infancia desarrollan padecimientos alérgicos: rinitis con o sin conjuntivitis y asma, por lo que determinan que los factores hereditarios inducen a la susceptibilidad de atopías, con un valor de un 50% si se tiene un padre alérgico y, si ambos progenitores son alérgicos, el porcentaje aumenta a un 70% de posibilidad.
2017. Kraft, M. y Worm, M. Dupilumab in the treatment of moderate-to- severe atopic dermatitis. Alemania.	El estudio indica que la incidencia de dicha patología aparece inicialmente en la infancia; sin embargo, puede ocurrir en personas mayores. De modo que se determinó, por medio de revisiones bibliográficas, que el Dupilumab ofrece una terapia innovadora para disminuir la incidencia de los casos ante la resistencia de los tratamientos convencionales, demostrando un perfil de eficacia y seguridad favorable para tratar la

	DA.
2017. Álvarez, J. Actualización en el Tratamiento Farmacológico de la Dermatitis Atópica. España.	Con base en la información recopilada, hace mención a que la dermatitis atópica carece de cura; sin embargo, se ofrecen métodos terapéuticos para resolver la sintomatología en dependencia de estos y de la respuesta de las lesiones. Como consecuencia de las múltiples terapias para tratar la enfermedad, determina que la importancia radica en valorar la correlación riesgo-beneficio según la necesidad del estado de la DA del paciente.
2018. Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, I. DUPIXENT can Help Heal Your Skin from Within (dupilumab) Injection 300 mg. Estados Unidos.	En su sitio web ponen a disposición de la población un tratamiento con dichas características, de nombre comercial DUPIXENT, el cual fue aprobado por la FDA en el 2017, para tratar a pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa que no responden a terapias tópicas usadas en la dermis, o que el uso de estas esté contraindicado.

Nota: Vásquez (2018).

### **Categoría de análisis**

En esta sección se expondrán las categorías de análisis que fueron evaluadas para la elaboración de la presente investigación.

### **Categoría 1. Eficacia y seguridad del uso de corticosteroides tópicos en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos**

En esta, se precisa que la efectividad del medicamento va relacionada con las diferentes manifestaciones clínicas que presente el paciente y el vehículo más apropiado según la lesión, con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado; es decir, su eficacia.

Para elegir el esteroide más efectivo e ideal, se deben tomar en cuenta varios factores como: la edad del paciente, la localización, el tiempo de evolución y la gravedad de la dermatosis, el grado de hiperqueratosis y los tratamientos previos utilizados, así como comorbilidades. (Cheirif, Lammoglia y Sáez, 2015, p.308).

En esta categoría se aclara que el término *seguridad* hace alusión a presentar la menor cantidad de reacciones secundarias al ingerir el medicamento.

El riesgo de efectos adversos se modifica por varios factores, como la potencia del esteroide, la duración del tratamiento, el vehículo, la localización de la dermatosis, la oclusión y la integridad de la piel. Las indicaciones apropiadas a los pacientes y cuidadores de la salud van a facilitar el uso de estos fármacos, así como disminuir los efectos adversos. (Cheirif, Lammoglia y Sáez, 2015, p.311).

### **Categoría 2. Efectividad y seguridad del Dupilumab en el tratamiento de DA de moderado-severo en mayores de 18 años**

El Dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad del receptor alfa de la IL-4 que bloquea la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-3. Este medicamento abre una nueva era a tratamientos dirigidos en el manejo de la DA de carácter entre moderado y severo. (Ferreira y Torres, 2018, p. 1).

De igual manera, en esta sección se esclarece que el fármaco biológico representa su efectividad cuando se obtiene la terapia farmacológica esperada frente a la sintomatología que conlleva la enfermedad.

Datos extraídos de estudios fase I-III revelan que el Dupilumab se tolera bien y resulta efectivo en el tratamiento de pacientes adultos con DA de carácter entre moderado y severo. Un gran número de pacientes que recibieron Dupilumab experimentaron mejorías notables en varios índices de eficacia, incluidos el índice de gravedad y área de eccema, la escala de evaluación global del investigador y la escala de dermatitis atópica. (Ferreira y Torres, 2018, p. 1).

Asimismo, en este apartado se considera seguridad, como se menciona en la Categoría 1.

El Dupilumab se toleró bien y presenta un perfil favorable de seguridad en todos los estudios, clasificándose la mayoría de episodios adversos (EA) como episodios de carácter leve o moderado y transitorios en su duración. Los EA de carácter severo fueron, por regla general, poco comunes en todos los estudios. En los estudios fase I-III los EA más frecuentes fueron nasofaringitis, reacciones en el punto de inyección, cefalea, exacerbación de la DA e infecciones de la piel. (Ferreira y Torres, 2018, p. 4).

### **Categoría 3. Comparar la efectividad del Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos mayores, en contraste con los corticosteroides tópicos**

En este apartado se realiza el análisis e interpretación utilizando información de los estudios y artículos científicos de los conocimientos previos y actualizados, con el fin de comparar la efectividad de la farmacoterapia en los últimos años en contraste con las nuevas y novedosas terapias para tratar la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos (Álvarez, 2017, p. 12).

## **CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS**

En este apartado se desarrolla el análisis de acuerdo con las categorías descritas en el capítulo anterior. Se expondrán los resultados obtenidos sobre el tema de investigación, tomando como base, para ser desarrollados, los tres objetivos específicos planteados. Se realizó una discusión y comparación de estudios y artículos científicos con sus respectivos autores durante los últimos 15 años.

### **Categoría 1. Eficacia y seguridad del uso de corticosteroides tópicos en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos**

Los corticosteroides tópicos se han usado para tratar la dermatitis atópica durante más de seis décadas. Su eficacia se ha comprobado con una extensa diversidad de formulaciones y fortalezas, con más de 110 ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta hoy. Por lo general, son el patrón estándar con el que se equiparan otros fármacos antiinflamatorios tópicos. Adicionalmente, reduce tanto los signos agudos como los severos del EA; distintos ensayos han mostrado una disminución del prurito a través de su uso. Asimismo, los TCS se aplican durante la inflamación activa presente en la enfermedad, así como para prevenir las recaídas de la misma. No obstante, se entiende la eficacia de los esteroides tópicos en general, puesto que los ensayos comparativos tienen un período y un alcance limitado (abarcando fundamentalmente dos e incluso hasta 3 fármacos) y, en consecuencia, no existe información que apoye que uno o algunos esteroides específicos sean más efectivos en contraste con otros (Eichenfield et al., 2014, p. 6).

Con respecto a la referencia anterior, Bhandari et al. (2015) concuerdan en que estos fármacos han sido pieza fundamental en el tratamiento de la DA, debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Además, aseguran, al igual que el autor previo, que son altamente efectivos, pero su utilización inapropiada y prolongada están relacionadas con una cantidad de efectos secundarios graves. Por tal razón, la medida y potencia del esteroide tópico que se prescribe, dispensa y aplica se debe realizar con precaución, puesto que muy poco de la droga puede conllevar a una mala respuesta, y mucha puede inducir el riesgo de efectos adversos (p. 262).

Al igual que los estudios anteriores, Ference y Last (2009), afirman que un preciso diagnóstico es primordial para la elección de un esteroide. Del mismo modo, aluden que los corticosteroides tópicos son efectivos para afecciones que se distinguen por hiperproliferación, inflamación y compromiso inmunológico. También, que tienen la capacidad de atenuar los síntomas de prurito (p. 135).

Carlos, Uribe y Fernández (2013), Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015) y Ference y Last (2009) confirman que la efectividad de los TCS se asocia con seleccionar el más idóneo con el área lesionada, edad del paciente, tiempo de evolución y severidad de la dermatosis, grado de hiperqueratosis y xerosis, tratamientos previos utilizados, conocimiento del mecanismo de acción del medicamento, su farmacología como la potencia, la frecuencia de uso y la duración y otros posibles factores de complicación. También, la capacidad de respuesta prevista a la farmacoterapia y monitorear con respecto a la resolución de las lesiones, a causa de tener que modificar o inclusive interrumpir el tratamiento, así como vigilar los efectos adversos (p. 60).

En cuanto a su mecanismo de acción, los esteroides esterificados tienen una gran actividad lipofílica y, por ende, una fuerte absorción percutánea y una facilidad para ser degradados; esto les confiere un rápido efecto terapéutico. Sus acciones antiinflamatorias se generan porque se reduce la producción de citocinas y moléculas proinflamatorias. También tienen efecto sobre las siguientes células: neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y mastocitos (Cheirif, Lammoglia y Sáez, 2015, p. 306). De igual forma, Bhandari et al. (2015), establecen que los corticosteroides tópicos actúan uniéndose a un “receptor específico en el citoplasma celular y modulando la transcripción de múltiples genes. Lo cual conlleva a la supresión de la generación de sustancias inflamatorias como las prostaglandinas y los leucotrienos. Asimismo, inhibe el reclutamiento de células inflamatorias en la piel” (p. 262).

Por lo tanto, Carlos, Uribe y Fernández (2013) sugieren que, para lograr la efectividad óptima con el menor efecto secundario, es necesario tomar en cuenta varios factores, dentro de las cuales destaca que las preparaciones tópicas pueden contener un compuesto similar o el mismo, pero se diferencian en su concentración o vehículo, lo cual perjudica su potencia, absorción y eficacia (p. 158). Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015) mencionan que la absorción cambia en dependencia del área anatómica donde se aplica el medicamento. Asimismo, citan a

Feldman y Maibach, para aclarar que, las diferencias de penetración del principio activo sobre todas las partes de cuerpo, varía con base en el grosor del estrato córneo y su composición lipídica (p. 308).

Por ejemplo, en los codos la absorción es de uno, la piel cabelluda absorbe alrededor de cuatro veces más y el escroto 35 veces más, en contraste con el codo. Adicionalmente, la penetración entre los párpados y plantas de los pies difiere en aproximado de 300 veces; por ende, los efectos adversos son por lo general más severos en zonas de piel muy delgada (párpados). Una hidratación adecuada en la piel induce a un aumento de hasta cuatro o cinco veces la absorción; por ello, se sugiere la aplicación del fármaco después de tomar el baño. Por otro lado, para el rostro y pliegues no se sugiere el uso de corticosteroides superpotentes o potentes por riesgo efectos indeseables (Cheirif, Lammoglia y Sáez, 2015, p. 308).

En ese mismo orden de idea, el autor anterior, asociado con Last y Ference (2009) y Hengge et al. (2006), consideran que los vehículos tienen reglas que los limitan; una de ellas es que se usan solo en ciertas partes de cuerpo. Los ungüentos o pomadas atribuyen más lubricación, oclusión y temperatura en la piel, lo que incrementa la absorción percutánea, en comparación con otras formulaciones; son las más apropiadas para tratar zonas de piel muy secas y lesiones hiperqueratósicas de plantas y palmas. Tienen una base grasosa hidrofílica, lo cual evita la pérdida de agua y calor. Asimismo, no se deben aplicar en áreas con vello e intertriginosas por el riesgo de maceración, foliculitis y absorción elevada (p. 307). No obstante, Bhandari et al. (2015) aclaran que los ungüentos son muy grasosos y complicados de distribuir, por lo que es una de las causas para la mala adherencia del individuo a la farmacoterapia (pp. 263-264).

En referencia a las cremas, estas son mezclas de aguas suspendidas en aceite, a través de un agente activo que se dispersa en ambas. Tienen propiedades lubricantes, y su potencial para ingresar en la piel las hace estéticamente atractivas; además, que se pueden esparcir fácilmente, no se perciben al tacto grasosas y son lavables con agua. Por lo general, tienen una menor potencia que los ungüentos del mismo principio activo y, en ocasiones, tienen preservantes que pueden originar irritación, escozor y reacción alérgica (Bhandari et al., 2015 y Hengge et al., 2006, p. 2).

Hengge et al. (2006) sugieren que la formulación en crema se debe utilizar en la inflamación exudativa; del mismo modo lo hacen Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015), debido a que estas tienden a secar la piel, por lo que es relevante hacer uso de humectantes. Igualmente, se aplican en áreas intertriginosas y flexión; sin embargo, se pueden utilizar en otras zonas del cuerpo. Cabe agregar que las lociones y geles son lo menos grasos y oclusivos, en comparación con la totalidad de los vehículos que contiene esteroides tópicos. El primero contiene alcohol, por lo que se recomienda en zonas con vellosidades, debido a su fácil penetración y el poco residuo que deja. Los geles tienen consistencia gelatinosa y son apropiados para la inflamación exudativa y en el cuero cabelludo, puesto que se secan rápidamente (p. 308).

Dadas las condiciones que anteceden, la medida de droga que el paciente debe colocarse, en una zona en particular, se puede establecer haciendo uso del método *finger tip unit* (véase la tabla 11); esto ayudará a que el individuo no se la aplique menos ni más de lo necesario, con el fin de prevenir que la terapia no funcione y evitar los efectos no deseados (Cheirif, Lammoglia y Sáez, 2015, p. 308). Igualmente, Carlos, Uribe y Fernández (2013), en relación con el autor anterior, coinciden en que la única aplicación para todo el cuerpo de una persona adulta es de 30 a 40 g de medicamento. En el caso de zonas como la palma y plantas de los pies, se necesitan 0.3 g por aplicación. Además, no usar más de 45 g durante 7 días de corticosteroides potentes o 100 g por semana de uno bajo o moderadamente potente, sin oclusión, para no tener efectos secundarios sistémicos (p. 160).

Al seguir la misma referencia de los autores mencionados, la frecuencia de aplicación, desarrollada en diversos ensayos aleatorios, se decidió que el uso de TCS es de una a dos veces al día es lo ideal, puesto que reduce efectos adversos, disminución del costo del tratamiento y eleva la adherencia del paciente a la terapia. No obstante, la frecuencia puede aumentar al tratar zonas donde la formulación se puede eliminar o limpiar fácilmente; por ejemplo, palmas y plantas. El tratamiento bajo oclusión debe ser evitado y solo recetado por especialistas (p. 161).

De acuerdo con ellos, Bhandari et al. (2015) mencionan que el tratamiento no debe perdurar más de 15 días en el rostro y 3 a 4 semanas en el resto del cuerpo. En caso de tener que usarlo por más tiempo, se realiza una terapia intermitente; es decir, en días alternos o un período de descanso de 1 a 2 semanas entre ciclos (p. 264). Los esteroides de media y alta potencia muy

rara vez causan efectos secundarios cuando se aplican durante tres meses o menos, excepto cuando se utilizan en cara y áreas intertriginosas. Los de baja potencia casi nunca provocan efectos, pero sí se van a colocar por mucho tiempo, y en una gran superficie corporal se sugiere usarlos en días alternos. En patologías crónicas, los esteroides potentes o ultra-potentes se pueden utilizar solamente los fines de semana, durante varias semanas (p. 308).

Aunque los corticosteroides tópicos son relativamente seguros, pueden inducir efectos secundarios locales (más frecuentes) y los sistémicos (de menor frecuencia) cuando se aplican de forma inapropiada; es decir, una mayor medida y frecuencia del fármaco (Carlos, Uribe y Fernández, 2013, p. 158). Por tal razón, Hengge et al. (2006) aluden que en la dermatitis atópica existe una barrera epidérmica defectuosa, lo cual ocasiona que la penetración de TCS sea aproximadamente de 2 a 10 veces mayor, en comparación con una piel sana. En efecto, ambos autores mencionan que la piel de zonas delicadas, como lo son los párpados, existe la posibilidad de presentar atrofia inclusive con esteroides de baja potencia; esto explica el porqué se produce un efecto adverso grave, como el glaucoma (p. 2).

Bhandari et al. (2015), Carlos, Uribe y Fernández (2013) y la totalidad de los autores mencionados anteriormente, refieren que la atrofia es uno de los efectos adversos más usuales y alarmantes, puesto que todas las presentaciones de corticosteroides pueden inducirlo; no obstante, los de mayor potencia, la oclusión, el tiempo de aplicación, el uso en la piel más delgada y la edad de los individuos mayores elevan el riesgo, pero puede durar meses para que suceda. El rostro, el dorso de las manos y las zonas intertriginosas son habitualmente susceptibles (p. 8).

Según Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015), aseguran que la atrofia se presenta principalmente en tratamientos prolongados, aunque se puede evidenciar de 3 a 14 días de terapia. Se estima que ese efecto está asociado a la inhibición de la síntesis de colágeno y mucopolisacáridos, y la reducción en el crecimiento de fibroblastos. En un metaanálisis, Barnes (2015) descubrió que los esteroides que menos causan atrofia son furoato de mometasona, propionato de fluticasona y acetónido de fluocinolona, y el que más atrofia causa es el propionato de clobetasol (p. 310).

Por otro lado, los efectos más comunes de los TCS, seguidos de la atrofia, son la hipersensibilidad, la absorción percutánea y la taquifilaxis (Bhandari et al., 2015, p. 265). Con base en los argumentos de Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015) y Hengge et al. (2006), creen que la taquifilaxis se genera porque los esteroides estimulan las células endoteliales microvasculares de la dermis, lo cual ocasiona una dilatación anormal de capilares y la presencia de telangiectasias, lo que causa que la piel se visualice delgada, brillante y con vasos dilatados. Asimismo, la taquifilaxis se evidencia durante el tratamiento diario, que en ocasiones precisa de estroides de mayor potencia. Se puede cuantificar, por medio de un ensayo vasoconstrictor y la inhibición de la proliferación de fibroblastos, debido a que el tejido se vuelve menos sensible y se requieren esteroides más potentes para lograr efectos terapéuticos comparables (pp. 4-5).

Boguniewicz, Eichenfield y Leung (2014) mencionan que el efecto adverso previo es una preocupación para ciertos profesionales, donde se estima que la eficacia se reduce con la aplicación reiterada del mismo agente; empero, no hay evidencia que respalde que es un problema clínico relevante (p. 8). Ference y Last (2009) sugieren que la solución de los efectos no deseados es, por lo general, suspender el uso de los esteroides tópicos, pero esto puede conllevar meses (p. 138).

Al seguir la referencia de los autores anteriores, Carlos, Uribe y Fernández (2013) y Furue et al. (2003) manifiestan que los efectos secundarios, producto de estos fármacos, también engloban atrofia dérmica permanente, estrías (usualmente son permanentes), dermatitis de contacto alérgica, hipertriosis, erupciones acneiformes o similares a la rosácea, hipopigmentación (más notorio en tonos de piel más oscuros, pero puede ocurrir en todos los tipos de piel. La repigmentación a menudo sucede después de discontinuar el uso de esteroides), infección micótica, bacteriana y viral. Son fundamentalmente los efectos secundarios leves y reversibles de los esteroides. No obstante, no se conoce la incidencia de los efectos secundarios locales provocados por la aplicación de esteroides tópicos durante un tiempo prolongado (p. 132).

Acerca de la aplicación de los TCS en el rostro, basándose en Carlos, Uribe y Fernández (2013) y Ference y Last (2009), comentan que estos agentes pueden ocasionar dermatitis perioral, rosácea y acné. Adicionalmente, Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015)

concuerdan con los autores citados en que la dermatitis tipo rosácea esta compuesta de pápulas, pústulas, papulovesículas y erupción de eritema. Se genera a partir de la aplicación prolongada o por un efecto rebote después de suspenderlos (p. 310).

Cabe agregar que las erupciones acneiformes, según los establecen Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015), puede iniciar notándose una mejoría; sin embargo, con la utilización continua es frecuente que se presente este efecto (p. 310). Asimismo, en el estudio de Bhandari et al. (2015), con una totalidad de 60 participantes, reportaron la presencia de acné, el cual esta respaldado con los resultados de estudios previos, en los cuales estos medicamentos indujeron pronto una erupción acneiforme. Se considera que es por la degradación del espitelio folicular, que es consecuencia de la extrusión del contenido folicular. El acné inducido se asocia a la aplicación de una alta potencia de los TCS, bajo oclusión, en zonas del rostro y ser propensos al acné; así como lo planteó otro estudio (p. 265).

En el caso de la dermatitis por contacto alérgica a estroides, Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015), Carlos, Uribe y Fernández (2013), Boguniewicz, Eichenfield y Leung (2014), también lo denominan *hipersensibilidad de tipo IV*, la cual puede generarse a los TCS u otros componentes en sus formulaciones: lanolina, propilenglicol y conservantes. Se debe tomar en cuenta si las lesiones no responden como se espera o se agravan con la aplicación. Se requiere de pruebas de parche para concluir si el alérgeno es el ingrediente o el esteroide en sí (p. 8).

Dadas las condiciones que anteceden, Cheirif, Lammoglia y Sáez (2015) y Ference y Last (2009), declaran que la apariencia de las infecciones superficiales se puede alterar a través del uso de TCS cuando no se aplican correctamente, para tratar las infecciones bacterianas o micóticas, puesto que los corcosteroideos intervienen con el curso normal de la inflamación, proporcionando potencialmente que las infecciones se extiendan más rápido. La colocación del fármaco de alta potencia puede inducir a una infección de tiña en los tejidos profundos denominada como *granuloma de Majocchi* (p. 138).

Por otro lado, siguiendo la misma referencia anterior, los efectos adversos sistémicos producto de la aplicación de TCS de alta y muy alta potencia pueden absorberse lo suficiente como para causar: supresión hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal, glaucoma, necrosis séptica de

la cabeza femoral, hiperglucemia, hipertensión, edema e hipocalcemia. No obstante, se dificulta cuantificar la prevalencia de los efectos, debido a las diferentes potencias de los esteroides tópicos utilizados en una misma terapia. Según un estudio de seguridad posterior a la comercialización, citado por Ference y Last (2009), los efectos secundarios más usuales reportados fueron irritación local (66%), decoloración de la piel (15%) y estrías o atrofia de la piel (15%). Los efectos no deseados ocurren con mayor frecuencia con potencias más altas (p. 139).

Con este propósito, Boguniewicz, Eichenfield y Leung (2014) y Ference y Last (2009), refieren que la ocurrencia de los efectos no deseados por el uso de esteroides tópicos es baja y, como se han comentado, los estudios no hacen seguimiento a largo plazo de los individuos para descubrir probables complicaciones. Asimismo, se sugiere que las áreas que están en terapia se deben valorar periódicamente para detectar los efectos citados previamente, por lo general con el uso de agentes más potentes. Se debe prevenir la colocación constante de TCS por una duración de tiempo prolongada, para evitar la aparición de cambios negativos. En los de menor potencia se deben usar durante el período más corto, mientras se mantiene la eficacia, con el fin de reducir el riesgo (p. 138).

Ference y Last (2009) expresan que frecuentemente las formulaciones sugieren una aplicación de una a dos veces al día. Sin embargo, una administración persistente no desarrolla mejores resultados. La dosificación adecuada se define por prueba y error, siempre considerando la frecuencia mínima de aplicación que concede alivio, en vista de que la aplicación crónica de esteroides tópicos puede inducir tolerancia y taquifilaxis. Igualmente, Boguniewicz, Eichenfield y Leung (2014) aluden que la administración proactiva, de 1 a 2 veces cada 7 días de TCS de fuerza media por un tiempo de 40 semanas, no ha evidenciado eventos adversos en los ensayos clínicos (p. 8).

En el caso de requerir una administración por un tiempo prolongado, el agente debe reducirse gradualmente para prevenir los síntomas de rebote, y la terapia debe reiniciarse después de un lapso sin esteroides de al menos una semana, el cual puede repetirse de manera crónica o hasta que la condición mejore. La medida de fármaco que el paciente debe colocarse en un área

determinada puede establecerse por el método de la unidad de la punta de los dedos. La cantidad debe considerarse con precaución, ya que puede conllevar a una mala respuesta y demasiado puede elevar los efectos adversos (FERENCE y LAST, 2009, p. 137).

La adherencia al tratamiento de corticosteroides por mucho tiempo es deficiente, a consecuencia de que los pacientes tienen ciertas creencias, específicamente, fobia a estos medicamentos, producto de los riesgos que se han comentado en el análisis. Adicionalmente, los pacientes y padres reciben información inadecuada sobre los peligros del uso de los esteroides por un período largo, por parte de profesionales de salud, en especial los farmacéuticos y médicos. Las amistades, la familia e internet también difunden datos falsos, y esto les confiere a quienes la padecen un asesoramiento erróneo de su enfermedad y su farmacoterapia (FARRUGIA et al., 2016, p. 117).

Patel, D'Ambra y Feldman (2017), en un metaanálisis de artículos, exponen que los argumentos más usuales para el incumplimiento son la falta de comprensión de la severidad de la enfermedad y la escasa voluntad para aplicarse las cremas que contienen esteroides. Asimismo, estos agentes se consideran seguros y eficaces cuando se hace un uso correcto; aún así, los individuos manifiestan ansiedad y temor por su administración. Por otra parte, se realizó una evaluación a 200 participantes dermatológicos, donde el 72.5% expresó preocupación por esteroides tópicos en su piel o en la de sus hijos, un 24% indicó que no cumplían con su terapia el resultado a estas preocupaciones, las cuales se citaron, por parte de ellos, siendo: visualización del adelgazamiento de la piel, irritación de la piel y efectos inespecíficos a largo plazo. Inclusive los individuos que no han percibido ningún efecto adverso específico, revelaron tener miedo al uso tópico de estas drogas (p. 4).

Con referencia al autor anterior, en un cuestionario específico para la fobia de estos esteroides, desarrollada a 208 pacientes en Francia, el 47.8% desconocía los efectos adversos, pero temían usarlo (p. 4). Por otra parte, en el estudio de Bhandari et al. (2015), el 28.30% de las personas (17) han omitido el medicamento, de las cuales 15 (88.24%) han olvidado la dosis rara vez y 2 (11.76%) lo omiten a menudo. El olvido representó el 88.24%, justificación principal para omitir la dosis, seguido de un descuido con el 11.76%. De los 34 participantes que

suspendieron el fármaco, el 20.59% siguieron el método de reducción de dosis, pero, el 79.41% lo abandonaron de forma abrupta (p. 263). Este último inclina a padecer recaídas más severas, agravando los brotes.

En conclusión, Farrugia et al. (2016), en relación con los hallazgos previos, sugieren la necesidad de reeducar tanto a los farmacéuticos, como a pacientes y médicos, sobre la eficacia y seguridad del uso de TCS, y considerar de vital importancia su asesoramiento sobre la adherencia al tratamiento para tratar la dermatitis atópica (p. 117).

### **Categoría 2. Efectividad y seguridad del Dupilumab en el tratamiento de DA de moderado-severo en mayores de 18 años**

En marzo del 2017, la FDA aprobó la utilización del Dupilumab para tratar la DA de grado de moderado a severo, en pacientes adultos que no están siendo controlados efectivamente con farmacoterapias tópicas de prescripción, o para quienes estas terapias no son convenientes (Hajar y Hanifin, 2018, p. 105). Como se ha dicho anteriormente, el Dupilumab (Dupixent) es un anticuerpo monoclonal absolutamente humano que se liga a la subunidad compartida de los receptores IL-4 e IL-13, inhibiendo su vía de señalización compartida (Clark et al., 2017, p. 367).

Según Eshtiaghi y Gooderham (2018), este fármaco monoclonal se administra por vía subcutánea: muslo, abdomen y deltoides. Puede inyectarse por parte de un profesional de la salud o bien un cuidador, o hasta autoadministrarse. A través de extensos ensayos, se comprobó que se administra una dosis de carga al inicio de 600 mg continua de inyecciones de 300 mg cada semana o cada dos semanas, siendo el primero el más eficaz. No obstante, en un período de tratamiento de 16 semanas de los ensayos en la fase III, se demostró en ambos regímenes de posología una seguridad y eficacia similar (p. 19).

Al seguir con la línea de la referencia anterior, Ferreira y Torres (2018) concuerdan en que los estudios M4A y M4B fase I, doble ciegos, aleatorizados y controlados por placebo, de 1 mes y 16 semanas de duración, respectivamente, con monoterapia con Dupilumab, en una totalidad de 409 individuos con DA de carácter entre moderado y severo, evaluaron los perfiles

de seguridad y eficacia. En los dos estudios, Dupilumab generó una pronta efectividad dependiente de la dosis.

Al igual que los autores anteriores, Beck et al. (2015), mencionan que los resultados revelan que el tratamiento con Dupilumab les confiere a los pacientes una mejoría significativa en los signos y síntomas clínicos que conlleva la enfermedad. Asimismo, hace hincapié en que son pacientes que no respondieron al tratamiento tópico estándar. Adicionalmente, afirma, con respecto a los demás, que los hallazgos que se obtuvieron con este fármaco, incluyeron las puntuaciones de las escalas de EASI, IGA, SCORAD, NRS, ASC y DLQI; Índice de gravedad y área de eccema, Escala de evaluación global del investigador, Escala de dermatitis atópica, Escala de gradación numérica de prurito, Área de superficie corporal e Índice de calidad de vida en dermatología, respectivamente (p. 3).

Las mejoras en la progresividad de la enfermedad se registraron en la primera semana y permanecieron durante todos los estudios. En la semana 16, el 82.5% de los participantes lograron EASI-50, 60.3% obtuvieron un EASI-75 y 36.5% un EASI-90% en pacientes en los que se administraron 300 mg una vez a la semana, en contraste con un 29.5%, 11.5% y 3.3%, respectivamente, en el grupo de placebo. Igualmente, en un estudio en las mismas condiciones con un período de 12 semanas, se logró un 85% en EASI-50 y EASI-75 en un 62%, en comparación con un valor del 35% y el 15%, de los individuos en el grupo placebo. No obstante, la población placebo tuvo una mejoría promedio del 20% en la semana 16 con respecto al valor basal en las puntuaciones EASI, la cual fue respaldada por otros estudios de dermatitis atópica (Beck et al., 2015, pp. 10-11).

En la fase II, una gran parte de los pacientes en tratamiento con Dupilumab lograron puntuaciones de 0/1 en la escala IGA. También, se visualizó un descenso de 56.9% en dosis de 300 mg de Dupilumab una vez a la semana, en comparación con un 13.8% para el placebo en el SCORAD; en las puntuaciones de ASC se obtuvo una disminución de 65.6% con el uso de la monoclonal versus un 7.7% para el placebo. Por otra parte, Dupilumab se vio relacionada con una reducción del prurito en la primera semana; no obstante, en la semana 16 se estimó una disminución entre un 32.63% y un 46.90% (Ferreira y Torres, 2018, p. 4). De igual modo, se

mejoró la calidad de vida de los participantes con EA, reflejándose en DLQI desde el inicio de la terapia hasta el final de la misma (Chen et al., 2018, p. 1086).

Beck et al. (2015) mencionan que el estudio mostró que el Dupilumab revirtió las anomalías transcripcionales que funcionan como biomarcadores de la patología, lo cual proporciona datos que respaldan una única hipótesis unificadora en relación con impulsores de enfermedades alérgicas y atópicas en general; es decir, que IL-4 e IL-13 son los impulsores esenciales de signos y síntomas, lo cual sugiere que su bloqueo podrá ser efectivo en otros medios atópicos (pp. 10-11).

Con referencia a lo anterior, Ferreira y Torres (2018) y Beck et al. (2014) citan que con este medicamento se ha visto una disminución en la totalidad de los niveles de biomarcadores, así como la mejora del transcriptoma lesional de la DA. También, hay una reducción dependiente de dosis de K16, un marcador de la proliferación de queratinocitos y la inmunidad innata, lo cual insinúa que las anomalías epidérmicas relacionadas con la enfermedad podrían verse disminuidas con el Dupilumab. Del mismo modo, se evidenció un descenso en el nivel de TARC, un marcador biológico Th2 clave. Tanto los niveles de TARC como la modificación en los niveles se asocian significativamente con las medidas de prurito durante el estudio (p. 138).

He et al. (2017) relatan que los estudios han indicado que los pacientes con dermatitis atópica, de moderado a severo, tienen un mayor riesgo de depresión. Por tal razón, POEM, es medida compuesta que valora la frecuencia de los síntomas (comprendido el prurito) y el efecto de la enfermedad en el sueño. HADS evalúa los síntomas de ansiedad y depresión dichos por el paciente en una medición de 0-42. Una puntuación elevada en ambas escalas demuestra una condición peor. En efecto, el metaanálisis evidenció que el Dupilumab mejoró la calidad del sueño en comparación con el placebo, y de igual manera mejoró considerablemente los síntomas de ansiedad y depresión, en contraste con el placebo o los TCS únicamente. Los resultados hicieron énfasis en el impacto psicosocial de la patología en la salud mental y la calidad de vida, lo cual demuestra la influencia potencial de la mejora de estos signos y síntomas (p. 108487).

Ferreira y Torres (2018), Dumycz et al. (2017) y Werfel (2018) aluden que el Dupilumab comprobó ser efectivo en dos ensayos de fase III aleatorizados, controlados con placebo, de

diseño idéntico (SOLO 1 y SOLO 2) con un promedio de 1400 pacientes. El resultado corroboró la disminución de dos puntos o más en el IGA desde el inicio de la semana 16, así como la mejoría del descenso en puntuación de la escala EASI en un 70% (51% y 52% de los pacientes en tratamiento con dupilumab cada 2 semanas y una vez por semana, respectivamente), el prurito y el SCORAD descendieron un 48.9% y 57.0%, respectivamente, con una dosis de una vez por semana; de igual forma, los síntomas de ansiedad o depresión se disminuyeron, lo cual conlleva a una calidad de vida favorable (DLQI) (p. 2).

Con base en Eshtiahi y Gooderham (2018), destacan que en los estudios SOLO, los participantes en el grupo de placebo tuvieron que recibir tratamiento de rescate, en comparación con el grupo que recibió el Dupilumab. En particular, al 8% de los pacientes en el grupo placebo se les administró farmacoterapia sistémica con corticosteroides, en contraste con el 2% de los individuos, quienes recibieron el monoclonal semanalmente y el 1% de los sujetos, a los que se les aplicaron inyecciones cada dos semanas (pp. 17-18).

Al continuar con la referencia previa, y basados en los ensayos clínicos, el Dupilumab es una opción de terapia sistémica efectiva para la dermatitis atópica de moderado a severo. Por lo general, los inmunosupresores actuales no representan una opción de tratamiento, puesto que no se ha probado un perfil de seguridad/eficacia comparable en los estudios, así como tampoco en ensayos extensos, aleatorizados y controlados con placebo. En contraste con los inmunosupresores habituales, el Dupilumab ha demostrado ser la elección más favorable y segura. Los efectos adversos graves: insuficiencia renal, pancitopenia o hepatotoxicidad pueden manifestarse con el uso de inmunosupresores convencionales; de igual forma, pueden elevar el riesgo a padecer infecciones en la piel. No obstante, todo lo citado no fue especificado para el Dupilumab; por el contrario, se ha logrado reducir el riesgo de presentar infecciones en la piel en los pacientes con DA (p. 18).

Hajar y Hanifin (2018) y Hamilton, Ungar y Guttman (2015) aluden que, en los ensayos de fase temprana, los efectos secundarios se puntualizaron como leves a moderados (de carácter transitorio), los cuales fueron semejantes tanto en los grupos de placebo como en los de farmacoterapia (p. 1045). De igual forma, He et al. (2017) y Gooderham y Eshtiahi (2018),

manifestaron que los efectos no deseados del Dupilumab fueron relativamente pocos y con perfil de tolerabilidad alta y aceptable. Asimismo, recalcaron que obtuvo ligeramente más bajos efectos severos y una suspensión del tratamiento menor, en comparación con el placebo (pp. 17-18).

Cabe agregar que los eventos adversos (EA) más frecuentes visualizados en los pacientes fueron: nasofaringitis, cefalea, infecciones en el tracto respiratorio superior y reacciones en la zona de la inyección (más común, usualmente más en el brazo, y consiste principalmente en eritema o edema momentáneo). Además, en un estudio de Fase IIb, los pacientes tratados con Dupilumab manifestaron tasas de conjuntivitis más altas, en contraste con el placebo (7% versus 3%). Por lo general, los fármacos antiinflamatorios vía oftálmica en formulación tópica eran necesarios para controlar los síntomas oculares; no obstante, otros casos se resolvieron espontáneamente (Hajar y Hanifin, 2018, p. 105).

Los autores anteriores, Eshtiahi y Gooderham (2018), confirman que cuando se hizo uso de Dupilumab en pacientes con asma y poliposis nasal no hubo un aumento de incidencia de conjuntivitis, por lo que indican que la patogenia de este síntoma puede no estar relacionada con el fármaco, pero puede ser un factor de la patogénesis de la enfermedad como tal (p. 19).

Por otro lado, la totalidad de los autores previos, y en los estudios M4A, M4B, M12 y C4 (Fase I y IIa -IIb), dentro de los efectos adversos graves, se observó con una mayor prevalencia en el placebo, los cuales fueron: infecciones en la piel y la exacerbación de la DA. Se mostró, por medio de un valor de 0.05 infecciones en los participantes con el tratamiento y 0.20 infecciones en el grupo placebo. No obstante, quienes padecen esta enfermedad tienen una mayor prevalencia de adquirir infecciones bacterianas, virales y micóticas en la piel. Por ende, esto evidencia que si no se trata la falta de funcionamiento de la barrera epidérmica, puede contribuir a que los individuos sean susceptibles a una mayor prevalencia de infecciones cutáneas y, por otro lado, en el ensayo SOLO, sugiere que hay una mejor función de la barrera cutánea en quienes fueron tratados con el monoclonal (Eshtiahi y Gooderham, 2018, p. 19).

Knop et al. (2018) también consideran que. una desventaja para ciertos pacientes, es que debe almacenarse a una temperatura entre 2- 8° C. Sin embargo, el producto es estable a

temperatura ambiente por hasta 15 días, una vez que se ha sacado del refrigerador. Adicionalmente, no se aconseja aplicar vacunas vivas bajo la terapia con Dupilumab con respecto a lo que establece la etiqueta actual. En caso de un viaje previsto o requerir de una dosis de refuerzo, esto puede ser una desventaja (pp. 4-5).

Con este propósito, los estudios económicos con base en la utilización del Dupilumab para tratar DA en adultos de moderado a severo están definidos por dos análisis: costo-efectividad. Un modelo de estudio actual estableció que las inyecciones de cada quince días fueron rentables, en contraste con la atención de apoyo (emolientes estándar), a un valor por año de fármacos en el rango de \$29.000 a \$40.000 por años de vida ajustados por calidad de vida ganados (QALY) con respecto a los \$100.000 - \$150.000 por umbral QALY. Hoy día, el valor de lista anual para Dupilumab es de \$37.000, el cual se halla dentro de este rango (Eshtiahi y Gooderham, 2018, p. 18).

Por último, los umbrales empleados son aceptables en la decisión de efectividad en Estados Unidos y, de igual forma, el estudio del Institute for Clinical and Economic Review también consideró el Dupilumab como una terapia rentable, en contraste con el estándar de atención convencional, con un valor anual de \$ 30,516 a \$ 43,726 por el AVAC ganado en los mismos umbrales. La atención habitual no comprendió la fototerapia o las modalidades de tratamiento inmunomodulador sistémico. Se necesitan de estudios complementarios para comparar el costo del Dupilumab con los tratamientos convencionales (Eshtiahi y Gooderham, 2018, p. 18).

### **Categoría 3. Comparar la efectividad del Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos mayores, en contraste con los corticosteroides tópicos**

Con base en la información analizada anteriormente de las dos farmacoterapias, en cuanto a su efectividad para tratar la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos, se realizó una tabla para visualizar las comparaciones de su efecto terapéutico (véase la tabla 15).

Tabla 15. Comparación de la efectividad de los corticosteroides tópicos versus Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa

<b>Efectividad de los corticosteroides tópicos</b>	<b>Efectividad del Dupilumab</b>
Prevenir recaídas.	Reducción del Índice de gravedad y área de eccema.
Propiedades antiinflamatorias.	Reducción en la Escala de evaluación global del investigador.
Propiedades inmunosupresoras.	Disminución del Área de superficie corporal.
Disminución de la hiperproliferación.	Disminución de prurito.
Atenuación de los síntomas de prurito.	Disminución de síntomas de ansiedad y/o depresión.
Inhibe el reclutamiento de células inflamatorias en la piel.	Mejora la calidad de vida (contribuye a conciliar el sueño).
Las cremas y ungüentos contribuyen a hidratar las zonas de piel seca e hiperqueratósica.	Menor suspensión del tratamiento.
Reducción tanto de los signos agudos como de los severos del EA.	Disminución de recibir tratamiento rescate en las exacerbaciones de la DA.
Modulan la transcripción de múltiples genes, a través de la supresión de la generación de sustancias inflamatorias como las prostaglandinas y los leucotrienos.	Reducción del riesgo de presentar infecciones en la piel.
Menor adherencia al tratamiento	Disminución en la totalidad de los niveles de biomarcadores, así como la mejora del transcriptoma lesional de la DA.
	Reducción K16, un marcador de la proliferación de queratinocitos y la inmunidad innata.
	Descenso en el nivel de TARC, un marcador biológico Th2 clave.
	Mejóro la función de la barrera cutánea.

Nota: Vásquez (2018).

Durante mucho tiempo el corticosteroide ha sido, por excelencia, la primera línea para tratar la dermatitis atópica, puesto que su particularidad principal es ser un potente antiinflamatorio e inmunosupresor. Su eficacia ha sido demostrada en diversos estudios, por medio de sus diferentes formulaciones y potencias, lo cual le confiere ventajas para tratar tanto los

signos y síntomas agudos como moderados a severos. No obstante, su efectividad se ve limitada por sus alcances en las lesiones y por el tiempo (Bhandari et al., 2015, p. 262).

Asimismo, su uso inadecuado y prolongado inclina a presentar efectos adversos, tanto locales como sistémicos; por ende, es relevante utilizar una cantidad apropiada haciendo referencia al método de *finger tip unit*, dado que una medida escasa no contribuye a un efecto terapéutico y un exceso de la misma, y genera los efectos no deseados (veáse la tabla 16). Adicionalmente, como se ha mencionado, es vital considerar vehículo, fuerza del esteroide, lugar de aplicación y edad del paciente, lo cual permite mejorar la capacidad de respuesta y monitorear las resoluciones durante el proceso (Cherif et al., 2015, p. 308).

Tabla 16. Comparación de la seguridad de los corticosteroides tópicos versus Dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa

<b>Seguridad de los corticosteroides tópicos</b>	<b>Seguridad del Dupilumab</b>
Formulación en crema tiende a secar la piel.	Nasofaringitis.
Glaucoma.	Cefalea.
Hipersensibilidad.	Infecciones en el tracto respiratorio superior.
Taquifilaxis.	Reacciones en la zona de la inyección (principalmente en eritema o edema momentáneo).
Telangiectasias.	Conjuntivitis.
Atrofia dérmica.	Infecciones en la piel, exacerbaciones de la DA poco frecuente).
Estrías (usualmente son permanentes)	
Dermatitis de contacto alérgica (también irritación en la piel).	
Hipertrichosis.	
Erupciones acneiformes o similares a la rosácea.	
Cambios de pigmentación.	
Infecciones micóticas, bacterianas y virales.	
Dermatitis perioral.	
Acné.	
Supresión hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal.	

Hiperglucemia e hipertensión.	
Edema e hipocalemia.	

Nota: Vásquez (2018).

Cabe agregar, que Boguniewicz, Eichenfield y Leung (2014) y Ference y Last (2009), mencionan que los efectos adversos por el uso de esteroides son bajos, y no hay estudios que respalden las complicaciones durante un período a largo plazo. La aplicación continua de TCS favorece la manifestación de efectos secundarios, usualmente: atrofia dérmica, telangiectasias, predisposición a procesos infecciosos y la taquifilaxia. Por tal razón, se ha sugerido la colocación de una a dos veces al día; de igual forma se puede variar, siempre y cuando se considere la frecuencia mínima que conceda alivio y a la hora de tener que suspender la terapia, reducirlo gradualmente, con el fin de evitar los síntomas de rebote (Ference y Last, 2009, p. 137).

Hengge et al. (2006) aluden que en la dermatitis atópica existe una barrera epidérmica defectuosa, lo cual ocasiona que la penetración de TCS sea aproximadamente de 2 a 10 veces mayor, en comparación con una piel sana (p. 2). Igualmente, los autores referenciados destacan que el grosor del estrato córneo influye en la penetración del esteroide. Del mismo modo, para lograr efectividad en la absorción del fármaco, se requiere del uso de emolientes, ya que estos aportan hidratación en la piel, demostrando mayor penetración de la droga (Pulido, 2014, p. 11).

Después de lo anteriormente expuesto, es crucial la adherencia al tratamiento con corticosteroides tópicos, debido a que no hay una duración de tratamiento definido; únicamente se trata de evitar su uso crónico. Es relevante educar al paciente en su padecimiento y lo que esto conlleva, así como indicarle el uso correcto e importancia de los esteroides sobre las lesiones. En efecto, el incumplimiento, ya sea por fobia o falta de comprensión de la severidad de la enfermedad, trae consigo la ineffectividad de la farmacoterapia. No obstante, estos agentes son considerados seguros y eficaces cuando se aplican correctamente, por lo que, se debe atenuar la ansiedad y temor de su administración (D'Ambra y Feldman, 2017, p. 4).

Por último, es crucial la educación hacia el paciente y los profesionales del área de la salud que asesoran y brindan su apoyo ante quienes la padecen, promover las medidas y

recomendaciones no farmacológicas para prevenir la severidad de las lesiones, uso correcto de dermolimpiadores y emolientes; esto contribuye a mejorar la respuesta y calidad de vida ante esta enfermedad crónica (Pulido, 2014, p. 10).

Con respecto al Dupilumab, ha sido una terapia alternativa hacia los pacientes que no han presentado un control y efectividad con tratamientos tópicos convencionales o bien, cuando no les es permitido su uso para tratar las lesiones de la DA, el cual incluye los corticosteroides tópicos como estándares en los problemas relacionados con la piel. En comparación con los TSC, su aplicación parenteral y dosificación consiste en administrar una dosis de carga al inicio de 600 mg continua de 300 mg cada semana o cada dos semanas; ambas han comprobado su seguridad y eficacia similar a través de múltiples ensayos. En consecuencia, se ha demostrado una menor suspensión al tratamiento, aunque incluya un mínimo dolor en su administración, pero no requiere de uso repetitivo durante días e incomodidad de una formulación galénica sobre la piel (Eshtiaghi y Gooderham, 2018, p. 19).

Este fármaco monoclonal ha sido respaldado por diversos ensayos, en que es una terapia sistémica efectiva, puesto que revela prontas respuestas de carácter beneficioso; dentro de estas: una mejoría significativa en los signos y síntomas en las diferentes escalas EASI, IGA, SCORAD, NRS, ASC y DLQI. El avance se ha percibido desde la primera semana de aplicación, donde se visualizó una disminución en la ansiedad y depresión, puesto que, en enfermedades como lo es la dermatitis atópica, existe un mayor riesgo de depresión. Asimismo, mejoró la calidad de sueño, a causa de una disminución de prurito, síntoma primordial en el padecimiento. Básicamente, se reveló, por medio de los ensayos, una mejor calidad de vida para quienes recibieron la terapia con Dupilumab (veáse la tabla 15) (Beck et al., 2015, p. 3).

En contraste con los TCS, el Dupixent reflejó una reducción para recibir tratamiento de rescate ante las exacerbaciones presentes en los estudios, igualmente, ha disminuido el riesgo a contraer infecciones en la piel, en vista de que ha mejorado la función de la barrera epidérmica y la función inmune. Adicionalmente, se manifestaron efectos adversos y, al igual que los corticosteroides, no son tan severos y frecuentes, los cuales se visualizan en la tabla 16 (Eshtiahi y Gooderham, 2018, p. 19).

El Dupilumab, a diferencia de los TCS, presenta efectos secundarios leves a moderados, de carácter transitorio; por el contrario, los esteroides tienen efectos irreversibles (permanentes) como lo son las estrías, consecuencia del mal uso y/o prolongado de estos (Ferreira y Torres, 2018, p. 4).

Después de las consideraciones anteriores, Chen et al. (2018) y Blauvelt et al. (2016), hacen alusión a un ensayo a largo plazo en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderado a severo con Dupilumab y corticosteroides tópicos concomitantes denominado *LIBERTY AD CHRONOS*, el cual se encuentra en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Dupilumab, junto con los corticosteroides tópicos, aportaron beneficios a largo plazo para el prurito, mejoraron las lesiones cutáneas, síntomas de ansiedad y depresión y CVRS. Como se ha dicho, la picazón es el síntoma más usual y, en ocasiones, el mayor debilitante, producto del efecto psicosocial que tienden a padecer los individuos con DA (p. 14).

Con referencia a los autores anteriores, la mejoría en el prurito fue rápida, evidenciándose en la semana 2 y manteniéndose hasta la semana 52 (duración de este estudio). Para los pacientes en categoría de moderada a severa, el prurito y la pérdida de sueño son los síntomas más relevantes para valorar la respuesta ante la terapia, puesto que el alivio al prurito conlleva a una calidad de vida más favorable. Asimismo, la depresión y ansiedad podrían ser resultado de la picazón y un mal sueño. Cabe agregar que el uso de estos dos fármacos concomitantes disminuyó el uso de tratamientos de rescate, y se obtuvo un valor del 16% que recibió terapia, en comparación con el 50% de los individuos del grupo placebo más corticosteroides tópicos (Blauvelt et al., 2016, p. 14).

En este estudio se comprobó que estas terapias juntas redujeron el número de exacerbaciones en comparación con el grupo placebo + TCS, debido a que estos brotes tienen un impacto en la calidad de vida y mayor necesidad de hacer uso de farmacoterapias tópicas, como los esteroides de mayor potencia; esto permite minimizar y mejorar la progresividad de los brotes a largo plazo. Del mismo modo, el perfil de seguridad es consistente con ensayos previos, refiriendo que no hubo nuevos efectos adversos asociados a la terapia concomitante de

Dupilumab y TCS, así como una disminución de presentar infecciones cutáneas (Chen et al., 2018, pp. 1087-1089).

Sobre la base de las consideraciones anteriores y de estos autores, la adición de corticosteroides tópicos a Dupilumab resultó en una eficacia tan buena o mejor que Dupixent en monoterapia, con base en los ensayos realizados; es decir, en la semana 16 la respuesta de EASI-75 y la mejora del valor porcentual de esta escala en el estudio *LIBERTY AD CHRONOS* fue mayor en un 10% en los diferentes tres grupos de fase 3 en la misma semana de monoterapia con Dupilumab en los estudios SOLO 1 y SOLO 2; no obstante, hacen hincapié que no es la mejor comparación, puesto que hay diferencias sutiles en la población analizada en ambos estudios. De igual forma, sugieren que podría haber un beneficio clínico agregado, pequeño pero constante, de los corticosteroides tópicos concomitantes con o sin inhibidores de la calcineurina tópica (Blauvelt et al., 2016, p. 14).

En conclusión, estos datos validan el papel relevante de la IL-4 y la IL-13 en la fisiopatología de la dermatitis atópica, y aumentan la posibilidad de que estas citocinas estén incluidas de forma fundamental en las patologías alérgicas o atópicas asociadas (inmunes de tipo 2 / Th2) que tiene relación con la DA (Blauvelt et al., 2016, p. 15).

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

En lo que confiere a la efectividad y seguridad de los esteroides tópicos en la dermatitis atópica, en categoría de moderada a severa, son considerados tratamiento de primera línea, debido a su mecanismo de acción y éxito terapéutico evidenciado en su uso generalizado a través del tiempo. En relación con su seguridad es favorable, se manifiesta que pueden inducir la aparición de efectos secundarios con mayor incidencia a nivel local; sin embargo, su prevalencia es asociada a inconsistencias en la pauta, posología y educación por parte del usuario.

En referencia a la cantidad y potencia del esteroide tópico que se recomienda, dispensa y aplica, se debe realizar con precaución; por ende, se sugiere el método *finger tip unit*, con el fin de prevenir una mala respuesta o, al contrario, evitar el riesgo de efectos adversos frecuentes: taquifilaxis, infecciones cutáneas, atrofia, telangiectasia, entre otros. Asimismo, se debe considerar el TSC más idóneo para el área y tipo de lesión, tiempo de evolución, edad del paciente, la duración y frecuencia ideal (la cual es de una a dos veces al día y si se realiza una suspensión, que sea gradualmente), así como hacer uso de las medidas no farmacológicas y los cuidados de la piel para aportar una mayor hidratación y absorción del fármaco en la superficie cutánea.

Con lo que respecta al Dupilumab como anticuerpo monoclonal, reciente para el tratamiento sistémico de la dermatitis atópica de moderada a severa, cabe destacar que numerosos estudios como: SOLO, M4A, M4B, M12, entre otros, respaldan la importancia terapéutica con base en su eficacia, al disminuir significativamente los signos y síntomas clínicos de la DA con altas tasas de éxito y seguridad. Esta ha sido comprobada a través de los escasos efectos secundarios demostrados; dichas características le confirieron, por parte de la FDA, en el 2017, la aprobación para tratar la enfermedad en el grado de moderado a severo en adultos.

Con base en la comparación a nivel terapéutico, el uso de corticosteroides de manera responsable genera evolución clínica satisfactoria; no obstante, se evidencia falta de apego terapéutico y presencia de efectos secundarios permanentes como estrías; por el contrario, el Dupilimab no demuestra permanencia de efectos secundarios y, pese a la aplicación levemente dolorosa, la adherencia al tratamiento es más favorable, en comparación con los corticosteroides.

Cabe destacar que, pese a las diferencias terapéuticas analizadas por medio de esta investigación, autores como Chen et al., Blauvelt et al. y demás, demuestran que el uso concomitante de las dos terapias en interés, presentan ventajas sobresalientes, como lo son un perfil de seguridad consistente sin presencia de nuevos efectos secundarios, y una relevante disminución en el uso de tratamientos de rescate.

## **Recomendaciones**

A la Universidad Internacional de las Américas, se le recomienda aumentar la cantidad de herramientas digitales para el desarrollo de futuras investigaciones, así como la posibilidad de acceder a dichas herramientas desde locaciones externas.

Además, reforzar conocimientos a nivel dermatológico, ya que es un área deficiente a nivel del programa de estudio en el área de Licenciatura en Farmacia.

Se les recomienda, a médicos y farmacéuticos, orientar y educar a los pacientes con DA sobre las características específicas de dicha patología y régimen terapéutico para, de esta manera, aumentar la tasa de éxito y cumplimiento de los tratamientos establecidos.

Al farmacéutico, indagar sobre el uso de corticosteroides tópicos, en lo que respecta a seguridad, pautas y posología, con el objetivo de manejar terapias adecuadas y fundamentadas que aumenten la confianza en el uso racional de corticosteroides.

Se le sugiere, al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, incorporar temas referentes a dermatología al área de educación continua.

Por último, se recomienda que este proyecto es el inicio de una investigación y su desarrollo debe continuarse por medio de estudios cualitativos y cuantitativos, con el fin de analizar la eficacia y seguridad de las terapias convencionales, actuales y futuras en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos.

## Referencias

- Acón, E. (2014). Dermatitis atópica. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI*, (610), 239-242. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/610/art12.pdf>
- Ainsworth, C. (2011). Skin: Into the breach. *Nature*, 479, S12-S13. Recuperado de <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2012/issue109/>
- Alcántara, S., Armario, J., Martínez, L. y Pereyra J. (2018). Dermatitis atópica del adulto: de la fisiopatología a la terapéutica (II). *Elsevier España, S.L.U*, 1-11. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2018.01.015>
- Alomar, A., Bieber, T., Gieler, U., Ring, J. ... y Wollenberg, A. (2012). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 1-18. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x
- Alvarado, S., Cabalceta, S., Cano, M., Céspedes, W. y Valverde, P. (2016). «Prevalencia de alergias en la población odontológica en Costa Rica, 2016» (Seminario de graduación). Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
- Álvarez, J. (2017). *Actualización en el Tratamiento Farmacológico de la Dermatitis Atópica* (trabajo de fin de grado). Universidad de Sevilla, Sevilla, España.
- Aoki, V., A Ishii, H., Cury, J., Da Silva, E., Gois, A. y Martins, C. (2012). Topical tacrolimus for atopic dermatitis (Protocol). *Cochrane Skin Group*, 1-10. doi: 10.1002/14651858.CD009864
- Arden, M., Flohr, C., Holden, C. y Reynolds, N. (2016). *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.

- Arenas, R. (2012). *Dermatología atlas, diagnóstico y tratamiento*. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., pp. 1-99.
- Aubert, H., Barbarot, S., Bernier, C. y Stalder J. (2016). Dermatitis atópica. *EMC-Dermatología*, 50(4), 1-22. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896\(16\)80892-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896(16)80892-4)
- Ballester, I. y Silvestre, J. (2009). Actualización en el tratamiento sistémico de la dermatitis atópica severa del adulto. *Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante*, 24(9), 480-488. doi: [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(09\)72786-8](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(09)72786-8)
- Baselga, E. (2003). Tratamiento de la dermatitis atópica en la infancia. *Actas Dermosifiliogr*, 94(6), 345-355. doi: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(03\)76704-0](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(03)76704-0)
- Beck, L., Hamilton, J., Graham, N., Bieber, T., Rocklin, R. y Radin, A. (2014). Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 371(2), 130-139. doi: 10.1056/NEJMoa1314768
- Beck, L., Simpson, E., Bieber, T., Blauvelt, A., Papp, K. y Ardeleanu, M. (2015). Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate- to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *The Lancet*, 6(15), 1-13. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00388-8)
- Bhandari, M., Karki, A., Karna, D., Prajapati, M., Shrestha, R. y Shrestha, S. (2015). Study on Corticosteroids use Pattern in Dermatological Practice and Investigating Adverse Effect of Corticosteroids Including its Associated Factors. *Kathmandu University medical Journal*, 51(3), 261-267. doi: 10.3126/kumj. v13i3.16819
- Blauvelt, A., Bruin-Weller, M., Gooderham, M., Weisman, J. ... y Shumel, B. (2016). 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. *The Lancet*, 1-17. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1)

Boguniewicz, M., Eichenfield, L. y Leung, D. (2014). *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, S.A.

Bologna, J., Jorizzo, J. y Schaffer J. (2012). Atopic dermatitis. Recuperado de <http://dermpatiented.com/atopicdermatitis/>

Buñuel, J. (2009). Tratamiento de la dermatitis atópica. Una perspectiva desde la medicina basada en pruebas. *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 11, s69-s80. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322009000300005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000300005)

Calderón, G. (2013). Manejo de la dermatitis atópica en atención primaria. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX*, (606), 337-341. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc132x.pdf>

Carlos, G., Uribe, P. y Fernández, P. (2013). Rational use of topical corticosteroids. *Australian Prescriber*, 36(5), 158-161. doi: 10.18773/austprescr.2013.063

Castaño, J., Machado, N. y Téllez, G. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Asociación Colombiana de Infectología*, 10(3), 186-197. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a06.pdf>

Cheirif, O., Lammoglia, L. y Sáez, M. (2015). Esteroides tópicos: revisión actualizada de sus indicaciones y efectos adversos en dermatología. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 13(4), 305-312. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2015/dcm154e.pdf>

Chen, Z., Eckert, L., Hultsch, T., Bruin-Weller, M. y Shumel, B. (2018). Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an

inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British Journal of Dermatology*, 178, 1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156

Choopani, R., Fekri, A., Mehrabani, M. y Mehrbani, M. (2017). Treatment of Atopic Dermatitis From the Perspective of Traditional Persian Medicine: Presentation of a Novel Therapeutic Approach. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(1), 5-11. Doi: 10.1177/2156587215598610

Clark, A., Lee, D., Shi, Y. y Tran, K. (2017). New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*, 29(4), 364-374. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1373736>

Cuñetti, L. (2012). Generalidades de los Medicamentos Biológicos. Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, 3(2), 1-8. Recuperado de <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>

Daudén, E., Lara, N., Mora, A. y Sánchez, J. (2013). Impacto de la calidad de vida relacionada con la salud en población pediátrica y adulta española con dermatitis atópica. Estudio PSEDA. *Actas Dermosifiliogr*, 104(1), 44-52. doi: [doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.008)

Dhingra, N., Guttman, E. y Leung, D. (2013). New era of biological therapeutics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*, 13(4), 1-23. doi: 10.1517/14712598.2013.758708

Duelo, M., Escribano, E. y Jiménez, S. (2010). Dermatitis atópica. *Form Act Pediatr Aten Prim*, 3(4), 206-214. Recuperado de <http://archivos.fapap.es/files/639-462-RUTA/428572c447c190d692efad99a8aba3f8.pdf>

Dumyczl, K., Feleszkol, W., Kwiek, B., y Osinkal, K. (2017). Novel Therapeutic Approaches to Atopic Dermatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1-11. Doi: 10.1007/s00005-017-0487-1

- Eichenfield, L., Tom, W., Berger, T., Schwarzenberger, K., Cooper, K., Simpson, E. y Sidbury, R. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *American Academy of Dermatology*, 1-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>
- Eshtiaghi, P. y Gooderham, M. (2018). Dupilumab: an evidence-based review of its potential in the treatment of atopic dermatitis. *Dovepress*, 13, 13-20. doi: 10.2147/CE.S133661
- Farrugia, L., Blaszczyński, A., Carter, S., Fischer, G., Lee, A. y Smith, S. (2017). Evaluation of the influence of pharmacists and GPs on patient perceptions of long-term topical corticosteroid use. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(2), 112-118. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2016.1213353>
- Ference, J. y Last, A. (2009). Choosing Topical Corticosteroids. *American Family Physician*, 79(2), 135-140. Recuperado de: <https://www.aafp.org/afp/2009/0115/p135.html>
- Fernández, J. y Armario, J. (2011). Nuevas perspectivas terapéuticas en dermatitis atópica. *Med Cutan Iber Lat Am*, 39(1), 30-36. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2011/mc111g.pdf>
- Ferreira, S. y Torres, T. (2018). Dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermosifiliogr*, 1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.012>
- Francis, S. (2014). Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. *ISRN Allergy*, 1-77. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/354250>
- Furue, M., Kinukawa, N., Koga, T., Nose, Y., Rikinisa, W. y Urabe, K. (2003). Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 148, 128-133. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.04934.x>

- Garnacho, G., Moreno, J. y Salido, R. (2013). Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. *Actas Dermosifiliogr*, 104(1), 4-16. doi: 10.1016/j.ad.2011.12.008
- Gilchrest, B., Goldsmith, L., Katz, S., Leffell, D., Paller, A. y Wolff, K. (2012). *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, S.A.
- Glazenburg, E., Oranje, A., Waard-van, F. y Wolkerstosfer, A. (2007). Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *British Association of Dermatologists*, 157, 645-648. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x
- Gong, J., Hao, F., Lin, L., Lin, T., Zeng, F. y Zhaoá, B. (2006). Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 155, 680-687. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x
- Gómez, E. (2015). ¿Se puede prevenir la dermatitis atópica? *Actas Dermosifiliogr*, 106(4), 1-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.12.007>
- González, E. y Guerra, A. (s.f.). Dermatitis atópica. *Actualizaciones El médico*, 3-31.
- Gooderham, M., Eshtiaghi, P., Hong, H. y Papp, K. (2018). Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J am acad dermatol*, 78(3), S28-S36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022
- Guiote, M. (2006). *Estudio de la prevalencia de dermatitis atópica en escolares de 6-7 y 13-14 años de Granada Capital y Costa* (tesis doctoral). Universidad de Granada, Granada, España.

- Hajar, T. y Hanifin, J. (2018). New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*, 93(1), 104-107. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187682>
- Hamilton, J., Ungar, B. y Guttman, E. (2015). Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Future science group*, 7(10), 1043–1058. doi: 10.2217/imt.15.69
- He, Y., Li, C., Xu, X., Zhang, X. y Zheng, Y. (2017). Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate- to-severe atopic dermatitis in adults. *Oncotarget*, 8(65), 108480-108491. doi: 10.18632/oncotarget.22499
- Hengge, U., Cork, M., Ruzicka, T. y Schwartz, R. (2006). Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*, 54(1), 1-15. doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.010
- Herrerías, G. (2016). Protocolo de actuación farmacéutica en prurito. *Unidad Editorial Revistas, S.L.U.*, p. 1. Recuperado de <https://www.correofarmaceutico.com/tododermo/blogodermo/el-blog-de-dermofarmacia/sin-categoria/protocolo-de-actuacion-farmacutica-en-prurito.html>
- Herrero, J. y Moreno, F. (2010). Protocolo de dermatitis atópica. *Protocolos de farmacéuticos comunitarios*, 2(3), 116-121. Recuperado de <http://www.farmacuticoscomunitarios.org/system/files/journals/72/articles/02-3-116-121.pdf>
- Johnson, R., Saavedra, A y Wolff, K. (2014). *Fitzpatrick atlas de dermatología clínica*. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Kraft, M. y Worm, M. (2017). Dupilumab in the treatment of moderate-to- severe atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(4), 301-310. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292134

- Knop, M., Seegräber, M., Srouf, J. Walter, A. y Wollenberg, A. (2018). Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1-9. Doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642>
- Laguna, C. y Vilata, J. J. (2006). Dermatitis atópica del adulto. *Met Cutan Iber Lat Am*, 34 (1), 5-10. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2006/mc061b.pdf>.
- Mack, M. y Nebus, J. (2012). Management of Patients with Atopic Dermatitis: The Role of Emollient Therapy. *Dermatology Research and Practice*, 1-15. doi: 10.1155/2012/836931
- Marks, R. y Motley, R. (2012). *Dermatología*. México, D.F.: El Manual Moderno, S.A de C.V.
- Mateos, M. (2011). Guía de tratamiento de la dermatitis atópica en el niño. Majadahonda, Madrid: Ergon. Recuperado de [http://www.seicap.es/guia-dermatitis-atopica-2012-2edicion-prot\\_30467.pdf](http://www.seicap.es/guia-dermatitis-atopica-2012-2edicion-prot_30467.pdf)
- Ministerio de Salud y Protección Social. (s.f.). Mejorar la seguridad en la utilización de medicamentos. Colombia. Recuperado de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/seguridad-en-la-utilizacion-de-medicamentos.pdf>
- Patel, N., D'Ambra, V. y Feldman, S. (2017). Increasing Adherence with Topical Agents for Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 1-10. doi: 10.1007/s40257-017-0261-5
- Ponce, H. (2008). ¿Qué sabe usted acerca de ... eficacia y efectividad de los fármacos? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 39 (1), 53-54. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/579/57939108.pdf>

- Pulido, A. (2014). Actualización en el manejo y tratamiento de la Dermatitis Atópica. *Dermatol Venez*, 52(1), 7-20. Recuperado de <http://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/viewFile/1322/1294>
- Ramírez, W. (2014). Uso correcto de los esteroides tópicos en atención primaria. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI*, (613), 801-806. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/613/art21.pdf>
- Real Academia Española. (2018). Farmacoterapia. Madrid. Recuperado de <http://dle.rae.es/?id=HdkLZqS>
- Rivero, J. I. (2016). Dermatitis atópica. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*, (620), 711-716. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/620/art54.pdf>
- Rizzo, L., Roganovich, J. y Serra, H. (2012). Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *ISSN 0025-7680*, (72), 158-170. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v72n2/v72n2a15.pdf>
- Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, I. (26, May, 2018). *DUPIXENT can Help Heal Your Skin from Within* (dupilumab) Injection 300 mg. Recuperado de <https://www.dupixent.com>
- Saúl, A. (2015). *Saúl lecciones de dermatología*. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Shirley, M. (2017). Dupilumab: First Global Approval. *Springer International Publishing Switzerland*, 1-7. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3
- Silverberg, J. (2017). Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 35, 283-289. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2017.02.002>

Villafáñez, N. (2016). *Actuación de enfermería en dermatitis atópica*. (Grado en enfermería). Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

Werfel, T. (2018). Novel systemic drugs in treatment of atopic dermatitis: results from phase II and phase III studies published in 2017/2018. *Wolters Kluwer Health, Inc.*, 18(5), 1-6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000477

Wollenberg, A., Barbarot, S., Simon, D., Wagner, A., Muraro, A. ... y Ring, J. (2018). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 32, 850-878. doi: 10.1111/jdv.14888