

## 2. Actualización en dermatitis atópica en pediatría

### UPDATE ON ATOPIC DERMATITIS IN PAEDIATRICS

#### Alejandra Méndez Sánchez

Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Cabueñes (Asturias).

#### Jonás García Fernández

Facultativo Especialista de Área en Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital del Oriente de Asturias.

#### Aida Fidalgo Alonso

Facultativo Especialista de Pediatría de Atención Primaria con desempeño actual en el Centro de Salud Sotroñido-Blimea (Asturias).

#### RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una forma de dermatosis inflamatoria muy común y prevalente en la edad pediátrica. Habitualmente aparece durante la época de lactante o preescolar. Puede asociarse a otras enfermedades del espectro atópico como rinoconjuntivitis alérgica, asma, alergia alimentaria o respiratoria, y esofagitis eosinofílica. Aunque tiene base genética, también se ve influenciado por factores medioambientales. El prurito es el síntoma principal, y las manifestaciones clínicas consisten en pápulas y placas asociadas a edema, eritema, vesículas, descamación, hiperqueratosis, fisuración, excoriación y liquenificación según el estadio evolutivo. Es fundamental un correcto diagnóstico y tratamiento, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Una correcta hidratación cutánea es básica, y habitualmente suelen manejarse con tratamientos tópicos como corticoides e inhibidores de la calcineurina, pero en casos graves pueden llegar a necesitarse tratamientos sistémicos.

**Palabras clave:** Dermatitis, atópica, inflamatoria, prurito, pediatría, manifestaciones, tratamiento, hidratación, tópicos.

#### ABSTRACT

*Atopic dermatitis (DA) is a very common and prevalent dermatosis in the pediatric age group. It usually appears in infants and preschool kids. It is often associated with other atopic diseases such as allergic rhinoconjunctivitis, asthma, food or respiratory allergies and eosinophilic esophagitis. Although DA is*

*a genetic disease, it also has environmental influences. The main symptom is pruritus,*

*and the clinical manifestations include papules and plaques associated to edema, erythema, blebs, scaling, hyperkeratosis, fissuring, excoriation and lichenification depending on evolution.*

*Correct diagnosis and treatment are essential to improve the quality of life of these patients. Correct skin hydration is essential, and they are usually managed with topical treatments such as corticosteroids and calcineurin inhibitors, but in severe cases systemic treatments may be needed.*

**Keywords:** Dermatitis, atopic, inflammatory, pruritus, pediatrics, manifestations, treatment, hydration, topical.

#### INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es la principal forma de eczema en la infancia, y constituye un motivo frecuente de consulta. El principal síntoma es el prurito, que puede ocasionar un deterioro en la calidad de vida del paciente, tanto en la fase de mantenimiento como durante las exacerbaciones. En su patogénesis están implicados múltiples factores, entre ellos una disfunción en la integridad de la barrera epidérmica, así como alteraciones en la respuesta inmune y en la flora microbiana cutánea. Las manifestaciones clínicas varían en función del estadio evolutivo, y la localización también cambia según la edad de presentación. Es importante lograr un adecuado control de la enfermedad, tanto en periodo intercrisis como durante los brotes, para procurar evitar el menor impacto posible sobre la calidad de vida del paciente.

#### OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es revisar de forma actualizada la fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y manejo terapéutico de una entidad frecuente como es la dermatitis atópica en la infancia.

#### METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión de publicaciones científicas, tanto en español como en inglés, de los últimos años, relacionados con la epidemiología, fisiopatología, características clínicas, diagnóstico y manejo de la dermatitis atópica en pediatría. Se incluyeron libros y guías de asociaciones científicas, artículos originales y revisiones bibliográficas.

#### DESARROLLO

##### Epidemiología

La dermatitis atópica (DA) constituye la principal forma de eczema en la infancia. Se estima una prevalencia de has-

ta un 20% en población infantil occidental, y un 2-3% en adultos (1). La DA es una enfermedad cutánea crónica inflamatoria y pruriginosa, que típicamente acontece en brotes recidivantes. Su incidencia parece estar incrementándose, siendo mayor en áreas urbanas y países desarrollados. Suele asociarse con valores elevados de inmunoglobulina E (IgE) en sangre, y antecedentes familiares o personales de patologías relacionadas con hipersensibilidad tipo I, como rinitis alérgica y/o asma (2). En este sentido, el término "marcha atópica o alérgica" se estableció para explicar la tendencia a desarrollar, posteriormente a la DA, asma y rinitis alérgica, como ocurre hasta en un 80% de los niños con DA (3). También tiende a incluir a las alergias alimentarias en este término.

Esta enfermedad suele debutar en el primer año de vida en el 60% de los casos, sobre todo entre el primer y el segundo trimestre (45% en los primeros seis meses de vida). Aunque la mayoría de los casos se resuelven con la edad, un 10% se consideran graves, siendo mayor este porcentaje en la edad adulta, con una prevalencia estimada en España de un 0,08% (4).

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo mayores para el desarrollo de DA son los antecedentes familiares en primer grado de atopia (eczema, asma o rinitis alérgica) y las mutaciones del gen de la filagrina que conlleven una pérdida de función, afectando a la función barrera de la piel (1). En torno al 70% de los pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedades atópicas. En los niños con uno de los progenitores atópicos, el riesgo de desarrollo de DA se incrementa de 2 o 3 veces, llegando hasta 5 veces si ambos lo son.

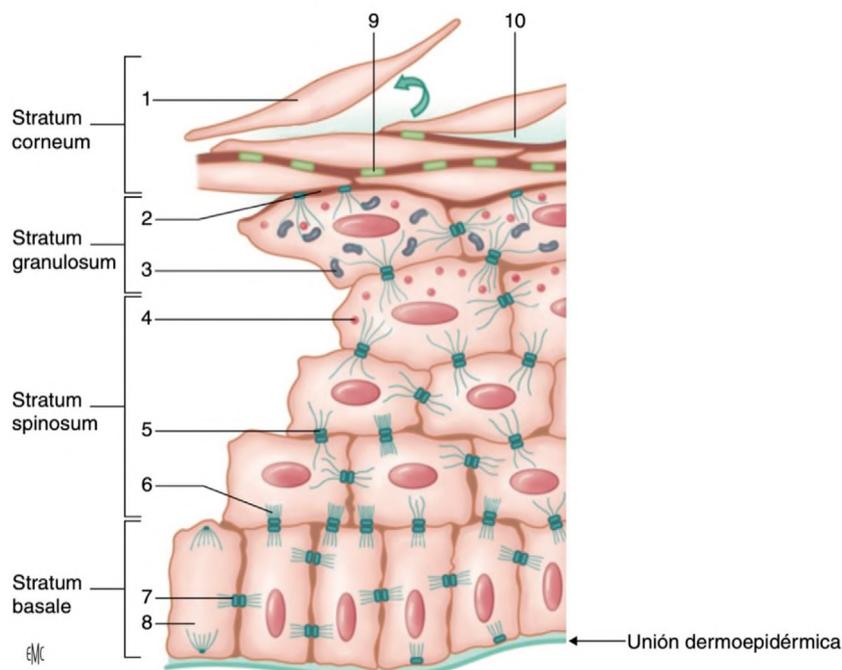
Aunque la sensibilización a aeroalérgenos y alimentos se asocia claramente con el fenotipo de DA, no parece constituir un claro factor causal, si no que podría contribuir a mayor gravedad en el subgrupo de pacientes con enfermedad severa.

Entre un 10-20% de los pacientes con DA presentan urticaria o anafilaxia inducida por alimentos, comparado con una prevalencia de un 1-3% en la población general. En los niños con DA, la prevalencia de alergia alimenticia mediada por IgE, confirmada mediante una prueba de provocación oral doble-ciego y controlada por placebo (exceptuando aquellos que referían clínica de anafilaxia) oscila entre un 33-63% (3). Un comienzo temprano, por debajo de los 3 meses de edad y forma más severa de DA se asocia con valores más altos de IgE específicas frente a huevo, leche y cacahuete. La DA se considera el mayor factor de riesgo para el desarrollo de alergias alimentarias. La hipótesis actual es que la sensibilización tanto a alimentos como a aeroalérgenos se produce a través de la piel, debido a la disrupción de la barrera cutánea que aparece en la DA, por mutaciones en el gen de la filagrina.

La edad de introducción de alimentos sólidos, o estrategias de evitación de determinados alimentos en mujeres embarazadas o lactantes, no parece influir en el riesgo de DA en sus hijos (1).

### Etiopatogenia y fisiopatología

En la patogénesis de la DA están implicados múltiples factores, incluyendo anomalías en la barrera epidérmica, defectos en la respuesta inmune innata, fallos en la respuesta inmune adaptativa Th2 y alteraciones en la flora microbiana cutánea.



**Figura 1.** Esquema de la barrera epidérmica (tomado de Haftek M, Simon M. Diferenciación epidérmica. *Proceso de formación de la capa córnea. EMC - Dermatología*, volume 54 n°1 marzo 2020). En la imagen de la izquierda pueden apreciarse las cuatro capas celulares. 1. Corneocitos; 2. Envoltura córnea; 3. Granos de queratohialina; 4. Cuerpos lamelares o queratinosomas; 5. Queratinocitos; 6. Haces de filamentos abundantes y bien organizados de queratinas K1 y K10, producto del aumento de tamaño y evolución de la actividad metabólica de los queratinocitos desde la capa basal hacia la capa espínosa; 7. Paquetes poco densos de filamentos de queratina K5 y K14 en los queratinocitos basales; 8. Células madre en la capa basal.

**Barrera epidérmica**

La epidermis constituye la primera línea de defensa entre el cuerpo y el medio ambiente. La barrera cutánea por un lado previene la pérdida excesiva de agua y por otro ejerce de escudo frente a irritantes ambientales, alérgenos y microbios. La parte más externa está constituida por el estrato córneo, que consiste en agrupaciones verticales de corneocitos anucleados, junto con filamentos de queratina en una matriz de filagrina. Las capas de corneocitos están “embebidas” en una matriz extracelular rica en ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres derivados de los precursores lipídicos secretados por los cuerpos lamelares (figura 1).

La permeabilidad de la epidermis está determinada por complejas interacciones entre los queratinocitos terminales diferenciados en la superficie de la piel y grupos de proteínas estructurales, como filagrina, enzimas reguladoras y lípidos. El déficit de filagrina es un determinante mayor de una función barrera deficiente, aunque existen otros factores que pueden también ocasionarla, como desbalance entre actividad proteolítica y antiproteolítica del estrato córneo, anomalías en las uniones estrechas, colonización microbiana y liberación de citocinas proinflamatorias. Las uniones estrechas se localizan en el estrato granuloso, bajo el estrato córneo, y actuarían sellando el espacio intercelular para prevenir la libre difusión de macromoléculas (5). La epidermis en los pacientes con dermatitis atópica se caracteriza por una función barrera cutánea disminuida con incremento de pérdida de agua transepidérmica, condicionada genéticamente. Estas anomalías pueden estar presentes desde el nacimiento y predecir el desarrollo de dermatitis atópica en el primer año de vida.

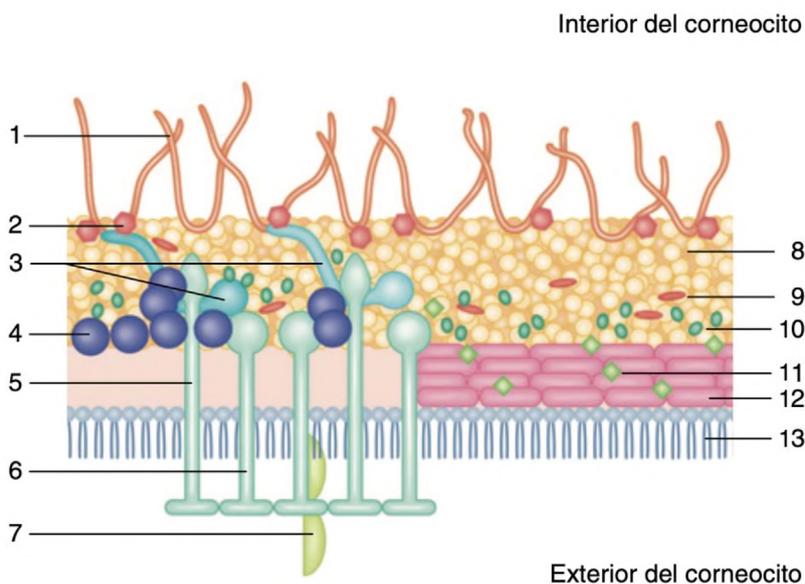
- **Filagrina.** La filagrina es una proteína producida por los queratinocitos diferenciados, codificada por el gen FLG en el complejo de diferenciación epidérmica (1q21), una agrupación de más de 70 genes que codifican proteínas

involucradas en la formación de la barrera cutánea y diferenciación de los estratos epidérmicos. Las células de la capa granular tienen gránulos densos citoplásmicos compuestos de profilagrina, además de otros componentes proteicos necesarios para la formación de los corneocitos que a su vez son responsables de la función barrera en la piel. Tras ser fosforilada de forma extensa, la profilagrina se almacena en gránulos de queratohialina y posteriormente se defosforila, para dar lugar a la formación de monómeros de filagrina que poseen capacidad para agregar filamentos de queratina. Algunas mutaciones ya descubiertas en el gen FLG, que ocasionan una pérdida de función, ocasionan ictiosis vulgar y formas severas de ictiosis recesivas. Estas mismas mutaciones son factores de riesgo mayores para DA.

- **Otras proteínas del estrato córneo.** Además de la filagrina, otras proteínas relacionadas con la barrera cutánea pueden ser deficitarias en pacientes con dermatitis atópica (figura 2), como filagrina-2, corneodesmosina, desmogleína-1, desmocolina-1, transglutaminasa-3 y enzimas involucradas en la producción de factores humectantes naturales (caspasa-14, arginasa-1, gammaglutamil ciclotransferasa, entre otros).
- **Proteínas relacionadas con uniones estrechas.** Anomalías en la funcionalidad de las uniones estrechas localizadas en la capa granular epidérmica pueden contribuir a la disminución de la función barrera observada en la DA. Las uniones estrechas están compuestas por un número de proteínas transmembrana, como de la familia de las claudinas, moléculas de adhesión (JAM-A), ocludina y tricelulina.

**Genética**

Existe predisposición genética a padecer dermatitis atópica, demostrada en diferentes estudios y metaanálisis



**Figura 2.** Esquema de la envoltura cornificada (tomado de Haftek M, Simon M. Diferenciación epidérmica. Proceso de formación de la capa córnea. EMC - Dermatología, volume 54 n°1 marzo 2020). Principales componentes: 1. Queratinas; 2. Filagrina; 3. Plaquin; 4. Placoglobina; 5. Desmogleína 1; 6. Desmocolina 1; 7. Corneodesmosina; 8. Loricina; 9. Sprrs; 10. Elafina; 11. Cistatina; 12. Involucrina; 13. Monocapa lipídica (formada por hidroxiceramidas).

por mutaciones genéticas en loci que intervienen en la estructura y función de la barrera cutánea, como por ejemplo aquellos localizados en el complejo de diferenciación epidérmica en la región cromosómica 1q21, que incluye el gen de la filagrina (FLG). Al alterar estructuralmente las células epidérmicas, se produce una disfunción de la barrera cutánea y alteraciones en el pH, con mayor penetración de irritantes, alérgenos y microorganismos a su través.

- **Mutaciones FLG.** Las mutaciones en este gen que asocian pérdida de función, incluidas las dos reportadas inicialmente (R501X y 2282del4) ocasionan ictiosis vulgar, el desorden de queratinización hereditario más frecuente, y se asocian con fenotipos severos de ictiosis recesivas ligadas a X y paquioniquia congénita. Las mismas mutaciones en el gen FLG son factores mayores de riesgo para la dermatitis atópica y otras patologías cutáneas y alérgicas incluyendo dermatitis irritativa de contacto, asma y alergia alimentaria. Se han identificado aproximadamente unas 500 variantes de FLG que conllevan pérdida de función. En una cohorte de 741 niños procedentes del Registro electivo de eccema pediátrico (PEER), la prevalencia de cualquier variante fue 31.5% en caucásicos y 15.3% en afroamericanos (6). En otro estudio caso-control, se halló que las mutaciones FLG se asociaron con desarrollo de DA durante los primeros 8 años de vida, pero no en edades posteriores (7). Además, las mutaciones FLG en homocigosis parecen asociarse con incremento de prevalencia y persistencia de dermatitis palmo-plantar durante la edad adulta. El genotipo FLG también puede influir en la respuesta al tratamiento. En una cohorte de 842 niños del registro PEER ya mencionado, a los que se les realiza un seguimiento durante una media de 7.6 años, los pacientes con mutaciones FLG con pérdida de función en homocigosis presentaron menos periodos con ausencia de sintomatología cutánea y precisaron más uso de esteroide tópico que los heterocigotos (6).
- **SPINK5.** Este gen codifica LEKTI1, un inhibidor de proteasa sérica linfocitaria, involucrada en el proceso de profilagrina a filagrina. Esta proteína es deficitaria en el síndrome de Netherton, una enfermedad rara autosómica recesiva, caracterizada por eritrodermia ictiosiforme congénita, alteraciones del tallo piloso (tricroxeris invaginada) y trastornos inmunológicos y atópicos. LEKTI1 inhibe una proteasa del estrato córneo que participa en las uniones intercelulares entre corneocitos durante el proceso de descamación normal, de tal forma que la deficiencia de LEKTI1 se relaciona con una "sobre-regulación" en la función de esta proteasa, incrementándose la escisión a nivel de las uniones intercelulares, reduciéndose la cohesión de los corneocitos y comprometiendo la barrera cutánea.
- **Otros genes.** Además de los genes FLG y SPINK5, otros se han propuesto como potencialmente involucrados en la formación de la barrera cutánea o la regulación inmune. A nivel del cromosoma 5q31-33 se codifican elementos clave en el sistema inmune, como las interleucinas IL-4 (que promueve la producción de IgE específica frente a alérgenos), IL-5 (que atrae eosinófilos al foco inflamatorio dérmico), IL-13 o GM-CSF; todas citosinas Th2. Algunos otros ejemplos son KIF3A, que codifica un componente del complejo de la kinesina, involucrado en el ensamblaje de

los cilios; OVOL1 que pertenece a una familia altamente conservada de genes involucrados en la regulación del desarrollo y diferenciación de los tejidos epiteliales y células germinales; o ADAMTS, que son un grupo de metaloproteinasas dependientes de zinc implicadas en el remodelamiento del tejido conectivo, reemplazo de la matriz extracelular y quimiotaxis de células T inhibitorias (8). También mutaciones en el gen TMEM79, que codifican la proteína matrina, involucrada en el ensamblaje de los cuerpos lamelares, se han hallado en pacientes con dermatitis atópica que no presentan mutaciones a nivel de FLG.

### Disregulación inmune

- **Respuesta inmune innata.** El sistema inmune innato es el mecanismo de primera línea y respuesta rápida para prevenir las invasiones microbianas. Se conforma de cuatro grandes componentes:
  - Barrera física (estrato córneo y uniones intercelulares).
  - Péptidos antimicrobianos (AMPs), citosinas y quimiocinas.
  - Células presentadoras de antígeno, queratinocitos, mastocitos y polimorfonucleares.
  - Flora microbiana cutánea habitual.

La exposición a microorganismos a través de una barrera física dañada o defectuosa inicia una rápida respuesta por parte del sistema inmune innato para prevenir la ulterior invasión microbiana y replicación. Los queratinocitos y células presentadoras de antígeno en la piel expresan una serie de receptores de superficie llamados receptores de reconocimiento de patrones, que incluyen los llamados "toll-like receptors" (TLRs). El estímulo de estos últimos por daño tisular o microorganismos produce una liberación de gran cantidad de mediadores inflamatorios, incluyendo AMPs, citocinas y quimiocinas, e incrementa la fuerza de las uniones estrechas para limitar la posterior penetración de alérgenos y microorganismos. En los pacientes con dermatitis atópica se ha encontrado reducción en la función de TLR2 y TLR9. Un defecto en el proceso de reparación de la barrera epidérmica mediada por este sistema inmune innato puede producir alteraciones en el microbioma cutáneo e inflamación más severa, como se ve en pacientes con dermatitis atópica colonizados por *Staphylococcus aureus*. Mientras que en la piel sana la producción de AMPs está incrementada por dos citosinas, IL-17 e IL-22, en la piel atópica este mecanismo está abolido por la presencia de citosinas Th2.

- **Respuesta inmune adaptativa.** En la piel sana, existe un adecuado balance entre células Th1 y Th2, mientras que en los niños con dermatitis atópica se produce un desequilibrio a expensas de una polarización hacia Th2(9). El inicio agudo de las lesiones de dermatitis atópica, se caracteriza por un aumento de la expresión de citosinas Th2, Th22 y Th17. Las citosinas Th2 y Th22 (IL-4, IL-13, IL-31 y IL-22) parecen modular la función de barrera epidérmica suprimiendo la expresión de los genes de diferenciación terminal de los queratinocitos, inhibien-

do la producción de AMPs y estimulando el desarrollo de hiperplasia epidérmica. En la fase tardía, se produce una respuesta Th1, con fenómenos de autoinmunidad asociados.

- **Linfopoyetina estromal tímica.** La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una citocina IL-7-like, con una gran expresión en las células epiteliales de las superficies barrera (Ej: Piel, intestino, pulmón). La TSLP promueve el cambio de células T helper "naïve" en células Th2 inflamatorias. Los polimorfismos de esta proteína se han propuesto como marcadores de enfermedad: en un estudio multicéntrico caso-control se demostró la asociación entre la existencia de variantes del gen TSLP y el riesgo de dermatitis atópica y eccema herpeticum. Es más, las variantes genéticas del TSLP se han asociado con una menor probabilidad de presentar dermatitis atópica persistente, incluso en pacientes con mutaciones de FLG con pérdida de función.

### Histología

Histológicamente (figura 3), la dermatitis atópica se caracteriza por cambios epidérmicos, incluyendo espongiosis (edema epidérmico), con variación en los grados de acantosis e hiperqueratosis, acompañado por un infiltrado linfocítico en la dermis (10). En la fase aguda, la imagen histológica predomina la espongiosis con edema epidérmico intercelular que produce estiramiento y eventual ruptura de las uniones intercelulares, con formación de vesículas.

### Manifestaciones clínicas

La xerosis cutánea y el prurito son los signos cardinales de la dermatitis atópica. Sin embargo, la presentación clínica es muy variable, dependiendo de la edad del paciente y la actividad de la enfermedad. El prurito es el síntoma más molesto, y el mecanismo por el que se produce en esta patología no ha sido del todo esclarecido hasta la fecha. Al contrario por ejemplo que en la urticaria, la histamina no es el mediador principal en la dermatitis atópica, por lo que los antihistamínicos no suelen tener mucho efecto, aunque los de primera generación suelen emplearse por su efecto sedante, mejorando la sensación de confort, el descanso nocturno y favoreciendo un sueño más profundo. Se ha postulado un posible papel etiopatogénico de las citoquinas y

prostaglandinas linfocitarias, dado el rápido alivio que les proporciona la ciclosporina. Otros posibles agentes que podrían relacionarse con el prurito en estos pacientes son diversos neuropéptidos, opioides o la kaliceína.

### Dermatitis atópica clásica

Se caracteriza por la combinación de tres tipos de lesiones, que a su vez pueden presentar distintas morfologías:

- **Prurigo:** Pápulas inflamatorias con vesícula central, que puede no llegar a visualizarse por rascado, y aparecer como tipo erosión (figuras 4 y 5).



Figura 4. Prurigo en fase aguda, pápulo-vesículas excoriadas (tomado de Fonseca Capdevila E. Prurito. Dermatología. 295-299).



Figura 5. Prurigo en fase crónica excoriaciones y pigmentación secundaria (tomado de Fonseca Capdevila E. Prurito. Dermatología. 295-299).

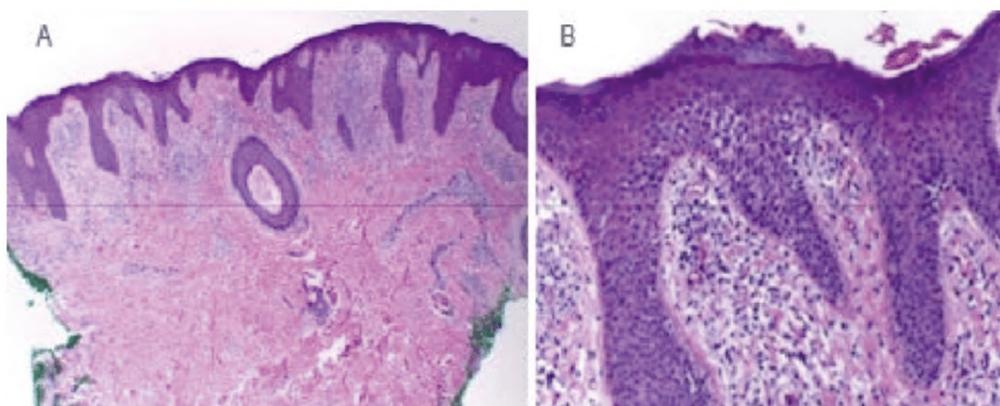


Figura 3. Características histológicas de la dermatitis atópica.

- **Eczema:** Pápulas y placas en combinación con vesículas, fisuración y/o costras. A su vez puede distinguirse forma aguda, subaguda o crónica, aunque en muchos pacientes pueden presentarse de forma simultánea lesiones en diferentes estadios.

– *Aguda:* Predominan el edema, eritema y la exudación. Típica en lactantes.



Figura 6. Eczema atópico agudo en un lactante.

- *Subaguda:* Mayor proporción de costras con descamación posterior.
- *Crónica:* Lesiones más secas, más habituales de niños mayores y adolescentes.
- **Liquenificación:** Las placas asocian engrosamiento a nivel de dermis y epidermis, con incremento de los pliegues superficiales cutáneos, secundarios al rascado crónico. También pueden aparecer escoriaciones y erosiones por lo tanto.



Figura 7. Liquenificación. Tomado de Manual MSD Versión para profesionales (cortesía de Thomas Habif, MD)

Además, esta forma clásica o típica de la DA suele evolucionar en fases, que se relacionan con la edad de los pacientes, y se exponen junto con sus características en la tabla 1. La dermatitis atópica se desarrolla en el primer año de vida en el 60% de los casos, y en los primeros 5 años de vida en casi el 85% de los casos.

Los pacientes con DA también pueden presentar una variedad de hallazgos cutáneos, denominados “estigmas atópicos”, con mayor frecuencia que respecto a la población general. Incluyen entre otros xerosis o sequedad cutánea, signo de Dennie-Morgan (o doble pliegue en el párpado inferior), queratosis folicular o pilar (presencia de pequeñas pápulas queratósicas foliculares en la superficie extensora de brazos, muslos, gúteos y mejillas, que confieren a la piel un aspecto como de “piel de gallina” o “de lija”), signo de Hertoghe (alopecia en cola de la ceja), palidez centofacial o lengua geográfica.

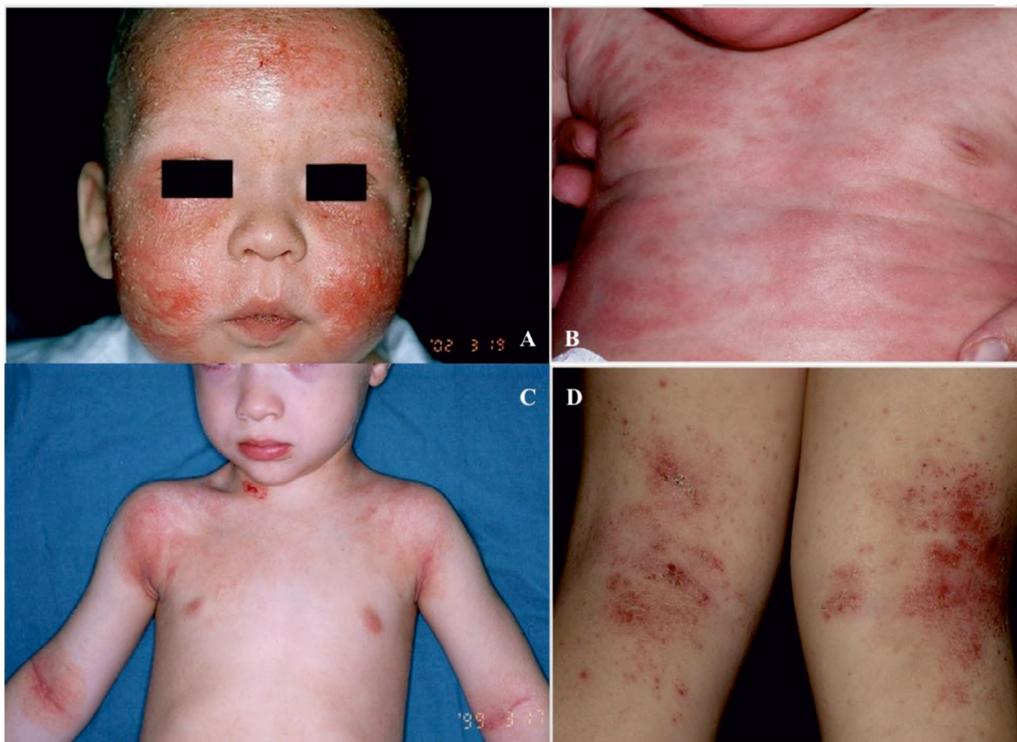


Figura 8. Fases en la dermatitis atópica clásica. A y B: Forma del lactante. C y D: Forma infantil. Tomado de Dermatoweb.com, atlas dermatológico, Dermatitis atópica.

Tabla 1. Fases y características de la dermatitis atópica clásica.

FASE	Edad	Tipo de lesión	Localización
<b>Del lactante</b>	< 2 años.	Eczema con exudación.	Inicialmente faciales, respetando área nasogeniana. Región anterior tórax, deltoidea, cara externa de extremidades inferiores, dorso de manos y pies, zonas maleolares.
<b>Infantil o del niño</b>	4 – 10 años.	De todo tipo: Descamación, liquenificación, prurito intenso, eczema, prurigo.	Flexuras de miembros, dorso de muñecas y manos, nuca, tronco y labial/peribucal.
<b>Del adolescente y adulto joven</b>	12 – 25 años. No siempre presente.	Continuación fase niño: Liquenificación y placas engrosadas.	Cara, cuello, tórax, flexuras de miembros, muñecas y dorso de las manos. Posible aspecto reticulado de la piel, más llamativo en flexuras, con engrosamiento cutáneo, hiperpigmentación y excoriaciones.

### Formas menores o atípicas de dermatitis atópica

- **Queilitis atópica o descamativa:** Aparición de eritema, exudación y descamación a nivel de los angulos de la boca, exacerbado por el posible chupeteo de la zona por el paciente, asociando entonces componente irritativo. Puede evolucionar a dermatitis perioral, con la aparición de pequeñas pápulas eritematosas que respetan una fina capa de piel sana perilabial.
- **Pitiriasis alba:** Se caracteriza por la aparición de máculas blanquecinas, levemente descamativas, de morfología redondeada, de localización predominante a nivel facial y raíces de miembros. Cursa sin molestias. Se notan más en verano. No está causada por agentes infecciosos.
- **Dishidrosis o eczema dishidrótico:** Consiste en la aparición de edema y vesículas en las caras laterales de los dedos, con posterior extensión a palmas y plantas. Cursan con prurito intenso y suelen ceder de forma espontánea. Los cambios bruscos de temperatura o incluso una tiña interdigital pueden cursar como desencadenantes de los brotes (4). Se recomiendan fomentos fríos con soluciones astringentes (permanganato potásico al 1:10.000, 5 minutos, 2 veces/día) seguidos de cremas hidratantes fluidas, de buena tolerancia. Podrían asociarse corticoides en crema o solución, de potencia baja-media, 1-2 veces/día.
- **Pulpitis digital crónica:** Eritema descamativo en pulpejos de los dedos, llegando incluso a aparecer grietas. Empeora con el frío, fricción o contacto de repetición con agua.
- **Dermatitis plantar juvenil:** A nivel plantar en dedos y tercio distal del pie, la piel se torna eritematosa y brillante, tendiendo a la descamación. Incluso pueden aparecer fisuras a nivel de los pulpejos de los dedos. El tratamiento recomendado son pomadas o ungüentos hidratantes o con urea al 10-15%, 1-2 veces/día durante meses, pudiendo ser necesarios los corticoides en pomada o ungüento de potencia media-alta en fases iniciales.
- **Prurigo escrófulo:** Aparición de lesiones ampollas, papulosas y nodulares, como reacción ante picaduras de artrópodos ocurridas en las horas o días previos, de distribución irregular en lugares del cuerpo distintos a los de la lesión inicial. Para su tratamiento pueden emplearse corticoides tópicos de potencia media-alta asociados a

antibiótico (ácido fusídico, mupirocina), 2 veces al día durante 4-5 días, añadiendo antihistamínico oral (cetirizina, loratadina) en caso de lesiones múltiples.

- **Foliculitis atópica:** Inflamación de los folículos pilosos caracterizada por la existencia de pústulas y pápulas foliculares, sobre todo en región de nalgas, que empeoran con la oclusión y la humedad.

### Pronóstico

La mayoría de los pacientes experimentan mejoría de su eczema durante la infancia tardía, pero puede persistir en adolescentes y adultos en una proporción variable de los casos (11). Entre los factores de riesgo asociados con mayor persistencia de dermatitis atópica, la edad de inicio es el principal, además de otros como la severidad y duración de los síntomas y el sexo femenino. La existencia de hipersensibilidad a uno o más alérgenos no parece influir en la persistencia de DA.

### Complicaciones

Los pacientes con DA presentan mayor predisposición al desarrollo de infecciones cutáneas víricas y bacterianas. Dado que *S. aureus* coloniza aproximadamente al 100% de los pacientes, la impetiginización de las lesiones basales en estos pacientes es frecuente y se asocia con las exacerbaciones. Sin embargo, la infección por *S. aureus* meticilin resistente adquirido en la comunidad es poco frecuente.

El eczema herpeticum o erupción variceliforme de Kaposi, consiste en una rápida diseminación de la infección por virus herpes simple en una piel previamente afectada de dermatitis atópica. Es una complicación rara, que ocurre en menos de un 3% de los pacientes con DA y que ocasionalmente puede presentarse de forma recurrente (12).

### Comorbilidades

#### Rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria

Los pacientes con DA y predisposición genética a la producción de IgE específica tras la exposición a alérgenos, pueden desarrollar la secuencia típica de aparición de patología atópica, lo que se conoce como "marcha atópica",

progresando desde la dermatitis atópica en época de lactante a la aparición de alergias alimentarias, asma y rinitis alérgica en niños mayores y adolescentes (13). De hecho, estos pacientes con DA presentan mayores tasas de enfermedades alérgicas que la población general, desarrollando hasta un 80% de los niños con DA asma y/o rinitis alérgica en edades posteriores (14). Según distintos estudios, el riesgo de progresión de la marcha atópica está inversamente relacionado con la edad al inicio de la DA (15).

La existencia de una relación causa-efecto entre la DA y el ulterior desarrollo de alergia respiratoria está aún en entredicho. Se ha postulado la hipótesis de que la sensibilización epicutánea a los alérgenos que puede ocurrir en etapas tempranas de la vida en niños con DA debido a una barrera cutánea defectuosa puede incrementar el riesgo de otras formas de patología alérgica durante la infancia (16). Los lactantes y niños pequeños con DA están más frecuentemente sensibilizados a alimentos (siendo el trigo y el huevo los más prevalentes), y los mayores de 5 años y adultos a aeroalérgenos (constituyendo los ácaros del polvo el más habitual). No obstante, los patrones de sensibilización varían en función de la zona geográfica y el nivel socioeconómico. Actualmente hay varios ensayos que están tratando de evaluar si la mejoría de una barrera cutánea patológica mediante la aplicación de emolientes diarios durante los primeros meses de vida, que ha demostrado reducir a la mitad la incidencia de DA en lactantes, también reduce el riesgo de sensibilización alérgica temprana, y por tanto la incidencia de alergia respiratoria en etapas posteriores de la vida (17,18). Hay menos datos sobre el papel de las alergias ambientales en la DA en comparación con las alergias alimentarias, y los que están disponibles sugieren que estos aero o neumoaerógenos pueden actuar como factor desencadenante de brotes de DA en un pequeño subgrupo de niños y adultos, que se encontrarían expuestos a los mismos de forma crónica.

Los pacientes con DA también tienen un riesgo incrementado de urticaria y anafilaxia inducida por alimentos (10-20%) en comparación el 1-3% de la población general (19). Diversos estudios sugieren que la exposición ambiental a alérgenos alimentarios a través de una barrera cutánea dañada es una ruta plausible de sensibilización alimentaria y alergia (20). Sin embargo, aunque en lactantes y niños pequeños la tasa de sensibilización alimentaria es alta, alcanzando un 30-60% según la población y el test diagnóstico empleado, actualmente el índice de alergia alimentaria confirmada es mucho menor (19,21). El debut más temprano (menores de 3 meses de edad) y una DA más severa se asocia con niveles altos de IgE específica a huevo, leche y/o cacahuate; y a su vez la existencia de alergia a estos alimentos y/o a ácaros del polvo se relaciona con una mayor persistencia de DA más allá de los 5 años de edad. DA está considerado como el mayor factor de riesgo para el desarrollo de alergias alimentarias. La hipótesis actual es que la sensibilización cutánea a través de una barrera defectuosa lleva al desarrollo de sensibilización y alergia alimentarias, observándose en particular relación con defectos en SPINK5 (22,23). Además, la disfunción de la barrera cutánea al nacimiento actúa como predictor de alergia alimentaria a los dos años de edad (24).

En lo referente a las exacerbaciones de DA relacionadas con alimentos, la gestión ocasionaría un empeoramiento

respecto al estado basal, con incremento del eritema y del prurito en las lesiones eczematosas, en los minutos o pocas horas posteriores si la reacción está mediada por IgE y horas e incluso día si el mecanismo es no IgE mediado (25). El paciente presentará lesiones persistentes si el alimento se ingiere de forma crónica. Hay que tener en cuenta que el diagnóstico de alergia alimentaria incluye la identificación del alérgeno causal y la confirmación clínica de los síntomas (26). El primer paso abarca una historia clínica adecuada y pruebas de alergia. Será improbable que uno o varios alimentos actúen como desencadenantes en una DA severa si el paciente presenta periodos con mejoría o resolución de las lesiones cutáneas en presencia de una dieta regular y sin precisar medicación; mientras que, si el inicio de nuevos brotes o empeoramiento de lesiones previas se correlacionan con la exposición al alimento, será más plausible su implicación (27). Los lactantes con DA y alergia alimentaria suelen presentar hallazgos adicionales que sugieren la existencia de alergia alimentaria, como vómitos, diarrea o fallo de medro. Las pruebas de alergia utilizadas incluyen prick test o determinación de IgE específicas. La eosinofilia también puede actuar como predictor de alergia alimentaria en pacientes con DA (28). Hasta un 80% de los pacientes con dermatitis atópica tienen niveles elevados de IgE sérica, con frecuencia asociando eosinofilia. Estos niveles de IgE tienden a variar en función de la severidad clínica, aunque en algunos pacientes con afectación severa, dichos niveles son normales. Sin una sospecha clínica fundada, no deben recomendarse dietas de eliminación, y menos de forma prolongada basándose únicamente en pruebas de alergia in vivo o in vitro positivas o datos de la historia clínica aislados.

### Patología ocular

Las comorbilidades oculares que tienen lugar en pacientes con DA incluyen queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal. La primera es una forma de alergia ocular crónica que ocurre más frecuentemente en adultos con historia personal de DA. La queratoconjuntivitis vernal tiene lugar de forma más frecuente en niños en climas subtropicales calientes y secos. El picor ocular, quemazón, lagrimeo y secreción mucosa son síntomas comunes, y cuando se afecta la conjuntiva bulbar aparecen papilas



Figura 9. Conjuntivitis vernal. Tomado de Manual MSD Versión para profesionales (cortesía de Springer Science + Business Media).

cuadradas, duras y aplanadas “en adoquinado” en la conjuntiva tarsal superior (figura 9). Las complicaciones incluyen queratocono, queratitis infecciosas y blefaritis.

**Obesidad y síndrome metabólico**

La asociación entre DA y obesidad en niños y adultos es controvertida, y los mecanismos subyacentes no se conocen. Existen estudios que apoyan esta asociación, al encontrar mayores cifras de índice de masa corporal, perímetro abdominal, tensión arterial sistólica y diastólica en pacientes con DA respecto a niños con otra patología cutánea (29), mientras que en otros, la existencia de DA se asociaba con una reducción moderada en el riesgo de padecer hipertensión, diabetes tipo 2, infarto de miocardio e ictus, tras ajustar por edad, sexo, raza, índice de masa corporal, hábito tabáquico, ingesta alcohólica, número de horas de sueño y actividad física (30).

**Patología cardiovascular**

Asimismo, los estudios hasta la fecha ofrecen resultados contradictorios en cuanto a la asociación entre DA y enfermedad cardiovascular, mostrando en unos casos ausencia de asociación con mayor riesgo de infarto de miocardio, ictuso o hipertensión, pero sí de angina de pecho (31), y en

otros, sobre todo en pacientes con DA severa, incremento del riesgo de infarto, angina inestable, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y muerte (32). Parece por tanto apropiado, que en pacientes adultos con DA severa, se lleve a cabo un adecuado screening de enfermedades cardiovasculares y se identifiquen adecuadamente otros posibles factores de riesgo cardiovascular.

**Anemia**

En un estudio estadounidense se encontró que los niños con historia de patología atópica, incluyendo eczema, asma, rinoconjuntivitis o alergia alimentaria, tienen un riesgo incrementado de anemia, más elevado conforme presentan más patologías (33). Se desconoce si la anemia que pueden presentar estos pacientes se relaciona con el estado de inflamación crónica que padecen o con una malnutrición secundaria a restricciones dietéticas en pacientes con sospecha de alergias alimentarias, por lo que es necesario realizar más estudios de diseño adecuado para confirmar esta asociación e intentar clarificar los mecanismos subyacentes.

**Patología psiquiátrica**

Estas patologías, con mayor incidencia en niños y adultos con DA respecto a la población general, incluirían dismi-

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos en el paciente con dermatitis atópica (DA). Tomado de Prieto-Torres L., Torreló A. *Dermatitis atópica y otras erupciones eczematosas. Pediatr Integral* 2016; XX (4): 216-226.

FASE	Localización
<b>Características esenciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito.</li> <li>• Eczema (agudo, subagudo, crónico):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Morfología típica y patrones específicos para cada edad.</li> <li>– Historia crónica o recurrente.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Características importantes</b>	<p>Aparecen en la mayoría de los pacientes y apoyan el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad temprana de inicio.</li> <li>• Atopia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Historia familiar o personal.</li> <li>– IgE elevada.</li> </ul> </li> <li>• Xerosis.</li> </ul>
<b>Características asociadas</b>	<p>Estas asociaciones clínicas, aunque inespecíficas para definir o detectar DA, pueden ayudar a sugerir el diagnóstico de DA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuestas vasculares atípicas (palidez facial, dermatografismo blanco, respuesta retardada de blanqueamiento).</li> <li>• Queratosis pilar / pitiriasis alba / hiperlinealidad palmar / ictiosis.</li> <li>• Cambios oculares / perioculares / periorales / periauriculares.</li> <li>• Acentuación perifolicular / liquenificación / lesiones de prurigo.</li> </ul>
<b>Condiciones excluyentes</b>	<p>Estas patologías excluyen el diagnóstico de DA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escabiosis.</li> <li>• Dermatitis seborreica.</li> <li>• Dermatitis de contacto irritativa. Puede ser un diagnóstico alternativo o actuar como exacerbador de DA.</li> <li>• Ictiosis.</li> <li>• Linfoma cutáneo T.</li> <li>• Psoriasis.</li> <li>• Dermatitis por fotosensibilidad.</li> <li>• Inmunodeficiencias.</li> <li>• Eritrodermia por otras causas.</li> </ul>

nución en el funcionamiento psicosocial, déficit de atención e hiperactividad (TDAH), depresión y trastorno de ansiedad. Esta asociación puede verse influenciada por la percepción de la severidad de la enfermedad y otros factores que afectan de forma negativa a la calidad de vida, como trastornos del sueño, prurito incapacitante y bochorno social. Los mecanismos subyacentes a la asociación entre DA y TDAH se desconocen, aunque se postula la influencia de los trastornos del sueño secundarios al prurito nocturno, niveles elevados de estrés psicosocial y efectos de las citocinas proinflamatorias en el desarrollo cerebral (34). Por otro lado, varios estudios han encontrado asociación entre DA y trastornos de ansiedad, depresión, ideación suicida e intentos de suicidio en niños y adultos (35–37).

### Diagnóstico

El diagnóstico de DA es clínico, basado en criterios que engloban datos de la epidemiología, la historia clínica, la morfología, naturaleza y distribución de las lesiones y signos clínicos asociados, que se exponen a continuación. Los primeros criterios empleados fueron los publicados por Hanifin y Rajka en 1980, subdivididos en mayores y menores. Posteriormente se han ido modificando mediante distintas reuniones de expertos para revisarlos y adaptarlos, ya que algunos criterios menores eran muy inespecíficos, y otros más específicos muy poco frecuentes. Uno de los grupos de trabajo, a nivel de Reino Unido, realizó una revisión muy útil, validada posteriormente en otros estudios, pero no aplicable a lactantes, por lo que la Academia Americana de Dermatología publicó en 2003 unos nuevos criterios que pueden emplearse a cualquier edad, y se muestran en la tabla 2.

Otras pruebas complementarias, como biopsia cutánea o determinaciones de laboratorio como niveles de IgE, no se realizan de forma rutinaria y no se recomiendan salvo que se precise excluir otras patologías cutáneas.

### Diagnóstico diferencial

#### **Dermatitis de contacto alérgica o irritativa**

Estos tipos de dermatitis de contacto pueden resultar difíciles de diferenciar de la DA. Es más, la dermatitis de contacto



**Figura 10.** Dermatitis de contacto alérgica en axila por desodorante (tomado de González-Muñoz P, Conde-Salazar L, Vaño-Galván S. Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:822-32).

alérgica puede coexistir con la DA (38). Aparece a cualquier edad, con mayor frecuencia en escolares y adolescentes. La localización de las lesiones en un área cutánea específica (expuesta al alérgeno), historia de exposición previa a irritantes o potenciales agentes sensibilizantes y positividad en el test del parche, sugiere el diagnóstico de dermatitis de contacto respecto a la DA.

#### **Dermatitis seborreica**

Es la entidad más frecuente en la infancia con la que se establece el diagnóstico diferencial de la DA. Ambas entidades pueden coexistir en un mismo paciente. Más frecuente en menores de 2-3 meses de edad y adolescentes. Son lesiones simétricas, bien delimitadas, de tonalidad eritematosa rosáceo-rojiza con escamas grasientas, involucra al cuero cabelludo, cejas, región retroauricular y flexuras corporales (pudiendo afectar al área del pañal por tanto) y no suelen asociar prurito, o éste es mínimo.



**Figura 11.** Costra láctea y afectación de pliegue cervical en lactante con dermatitis seborreica.

**Tiña (capitis, faciei, corporis)**

Puede aparecer a cualquier edad, y consiste en la presencia de placas anulares descamativas de bordes delimitados, con posibles pústulas periféricas. El prurito está ausente o es ligero. Al contrario que con las lesiones de DA, tras el empleo de corticoides tópicos las lesiones pueden extenderse.



Figura 12. Tinea faciei en zonas preauricular y auricular derechas. Tomada de Mongeagudo Sánchez B et al. Dermatofitides faciales. An Pediatr (Barc). 2008;68(4):401-14.

**Psoriasis**

En contraste con la DA, en lactantes y niños pequeños la psoriasis con frecuencia involucra al área del pañal, con lesiones parcheadas bien delimitadas y pequeña descamación. No obstante, pueden afectarse zonas también involucradas en la DA como a nivel retroauricular (Figura 13).

**Escabiosis**

La escabiosis o sarna puede presentarse como una erupción difusa que simule una DA. Aparece a cualquier edad. Involucra zonas intertriginosas e ingles (y en lactantes la zona del



Figura 13. Psoriasis infantil, afectación retroauricular (tomado de Dermatoweb.com, atlas dermatológico, Psoriasis infantil).

pañal) y la clínica es polimorfa, con presencia de vesículas, pápulas, pústulas y nódulos, de forma simétrica y bilateral. En determinadas zonas como cara anterior de muñecas, tobillos y zonas interdigitales, es más frecuente observar el surco acarino, que es un túnel intraepidérmico excavado por el ácaro. Respeto la cara. La causa del exantema es una reacción de hipersensibilidad a las proteínas del parásito. La demostración de los parásitos o huevos mediante raspado cutáneo y visión directa y la historia familiar de convivientes afectados apoya el diagnóstico.

**Otros**

Otras entidades menos comunes que podrían simular lesiones semejantes a DA, son:

- Reacciones farmacológicas.
- Inmunodeficiencias primarias: Más frecuentes en lactantes y niños pequeños, suelen asociar retraso del creci-



Figura 14. Escabiosis en niños. A: Lesiones típicas en cara anterior de ambas muñecas. B: Erupción en región axilar de un lactante. C: Surco acarino. Tomado de Rodríguez-Moldes Vázquez B, Hernández Martín A. Sarna. Form Act Pediatr Aten Prim. 2014;7(1):16-22.

miento e historia de infecciones variables en frecuencia, gravedad y germen causal.

- Síndrome de Wiskott-Aldrich: Es una enfermedad genética ligada a X, ocasionada por mutaciones en el gen que codifica la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich. Esta entidad incluye susceptibilidad a infecciones (secundaria a deficiencias en el sistema inmune innato y adaptativo), microtrombocitopenia y eczema. Este último puede variar en severidad (asociando en ocasiones sobreinfección de las lesiones), se desarrolla en aproximadamente en la mitad de los pacientes durante el primer año de vida y recuerda a las lesiones clásicas de la DA.
- Síndrome de hiperinmunoglobulina E autosómico dominante: Los pacientes que padecen esta entidad, antiguamente denominada “síndrome de Job”, presentan rasgos faciales y esqueléticos característicos, infecciones recurrentes (principalmente bacterianas sinopulmonares y cutáneas) y eczema. Las manifestaciones cutáneas son los hallazgos clínicos más evidentes. Comienzan en las primeras semanas de vida, como un exantema papulopustuloso, en ocasiones costroso, que comienza en cara y cuero cabelludo y avanza hacia parte superior de tronco / hombros y nalgas. Este rash progresa a lesiones eczematosas, impetiginizadas y severamente pruriginosas, similares a las presentes en DA. Su distribución es difusa y puede liquenificarse. Los pacientes con frecuencia presentan otros síntomas atópicos, como sibilancias, alergias alimentarias, rinoconjuntivitis y otras manifestaciones alérgicas, o antecedentes familiares de atopía. El prurito intenso se atribuye a la liberación de histamina por los mastocitos en respuesta a la presencia de estafilococos (sobre todo *S. aureus*) y *Candida* en la piel, que son los microorganismos que infectan con

más frecuente la piel de estos pacientes. Esta teoría se ve apoyada por las altas concentraciones de IgE específica en suero para estos dos microorganismos. En la biopsia cutánea con frecuencia se observa un predominio de infiltrados eosinófilos. Las infecciones cutáneas con frecuencia comienzan en la primera infancia, e incluyen abscesos, forúnculos y celulitis, que con frecuencia derivan en linfadenitis. Los abscesos estafilocócicos pueden desarrollarse en la cara, cuello y cuero cabelludo; y presentarse como “fríos” (sin los signos clásicos de inflamación) o eritematosos, calientes y blandos; pero se desconoce por qué unos pueden presentar un aspecto u otro.

- Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS): En las inmunodeficiencias combinadas se altera el linfocito T, que a su vez condiciona la activación del linfocito B y por tanto la producción de anticuerpos. La IDCS puede presentarse desde el nacimiento, con graves infecciones a nivel respiratorio, gastrointestinal, o sepsis; ocasionados por bacterias, virus y hongos y micobacterias oportunistas (39). Entre las numerosas manifestaciones de este grupo de enfermedades, están las alteraciones cutáneas, de pelo y uñas. La piel suele afectarse con frecuencia en los casos de inmunodeficiencias (ID) celulares, constituyendo en muchos casos los exantemas generalizados en los primeros meses de vida la primera manifestación de una ID celular grave, de morfología similar a la DA pero de aparición más precoz.
- Síndrome de Omenn: Es una enfermedad inflamatoria consistente en la asociación de inmunodeficiencia combinada grave con eritrodermia, descamación, alopecia de cejas y pelo, retraso en el crecimiento, diarrea crónica, neumonitis, hepatoesplenomegalia y



**Figura 15.** Lesiones en paciente con acrodermatitis enteropática en zona facial (a), occipital (b) y área del pañal (c). Tomado de Gutiérrez-González E, Álvarez-Pérez A, Loureiro M, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Acrodermatitis enteropática en bebé alimentado con lactancia materna. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:170-2.

linfadenopatía. Estos síntomas pueden aparecer con el tiempo y no simultáneamente.

- Deficiencias nutricionales: Suelen darse en niños muy prematuros, con regímenes dietéticos muy restrictivos, antecedente de nutrición parenteral, patologías que conlleven malabsorción o niños que habiten en ambientes desfavorecidos. Las localizaciones típicas son a nivel periorificial y acral, con eventual eczema a nivel perianal.
  - Acrodermatitis enteropática: Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un defecto en la absorción intestinal de zinc. Los niños afectados desarrollan dermatitis eritematosa y vesiculobullosa, alopecia, diarrea, patología oftálmica (cicatrices corneales, formación de cataratas, degeneración retiniana y atrofia óptica), retraso del crecimiento severo, maduración sexual retrasada, manifestaciones neuropsiquiátricas e infecciones frecuentes. Tienen buena respuesta a la suplementación oral con dosis farmacológicas de zinc.
  - Pelagra o déficit de niacina (vitamina B3): Se caracteriza por una dermatitis pigmentada fotosensible (típicamente localizada en áreas fotoexpuestas), diarrea y demencia. El exantema presente en esta entidad es simétrico e hiperpigmentado, similar en color y distribución a las quemaduras solares.
  - Kwashiorkor o malnutrición proteica severa: Se caracteriza por un edema periférico bilateral de progresión caudal, que con frecuencia afecta a área presacra, genital, periorbital con o sin anasarca. Asocia atrofia muscular con la grasa corporal normal o incluso incrementada. Se considera que la malnutrición es severa si presenta cualquier tipo de edema, independientemente del resto de valores antropométricos. A nivel cutáneo presentan piel delgada, seca y descamativa, con áreas confluentes de hiperqueratosis e hiperpigmentación. Otros hallazgos exploratorios incluyen un aspecto apático, apariencia “fruncida” de la boca, pelo hipopigmentado, seco y sin brillo que se cae o se desprende fácilmente, hepatomegalia, abdomen distendido con dilatación de asas intestinales, bradicardia, hipotensión e hipotermia.
- Síndrome de Netherton: Es una enfermedad rara, autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen SPINK5. Clínicamente se caracteriza por la tríada clásica de eritrodermia ictiosiforme congénito (eritrodermia generalizada con descamación fina), una anomalía capilar específica denominada “tricornis invaginada” o “pelo de bambú” (cabellos cortos, deslustrados y frágiles sobre un cuero cabelludo eritematoso) y manifestaciones atópicas. Más allá del periodo neonatal, los hallazgos cutáneos son variables y tienden a la mejoría con el tiempo. No obstante, en algunos pacientes la eritrodermia descamativa generalizada puede ser persistente y en ocasiones lo bastante severa como para confundirse con otras formas de ictiosis. La mayoría de los pacientes evolucionan con la edad hacia formas moderadas, con parches eritematosos y descamativos que simulan dermatitis eccematosas como DA. Una gran parte de los pacientes con síndrome de Netherton tienen cifras elevadas de IgE sérica y eosinofilia. Las manifestaciones de atopia incluyen DA (que puede llegar a ser severa), alergias alimentarias (en ocasiones severas y múltiples), rinoconjuntivitis y asma.

## Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son varios:

- Reducir síntomas, principalmente el prurito, que es el principal condicionante del deterioro de la calidad de vida de estos pacientes.
- Prevenir las exacerbaciones.
- Minimizar los riesgos terapéuticos.

Para ello, los pilares terapéuticos para un adecuado manejo serán el empleo de medicaciones anti-inflamatorias tópicas y la hidratación de la piel, aunque aquellos pacientes con patología severa pueden llegar a requerir fototerapia o tratamientos sistémicos.

En primer lugar, debe intentar graduarse la severidad de la DA, valorando la extensión y características del exantema (presencia de eritema, excoriaciones, supuración, liquenificación y signos clínicos de sobreinfección bacteriana) y recogiendo datos sobre el picor, el impacto de la enfermedad sobre el sueño y las actividades diarias y la persistencia de la enfermedad. Existen escalas de valoración de la severidad de la enfermedad y de la afectación sobre la calidad de vida, que se han validado para su uso en ensayos clínicos, pero con un empleo limitado en la práctica clínica habitual (40).

Una posible graduación de la severidad propuesta podría ser la siguiente:

- Leve: áreas de piel seca, con prurito infrecuente (con o sin pequeñas zonas de eritema) y escaso impacto en actividades diarias, sueño y comportamiento.
- Moderada: áreas de piel seca, prurito frecuente y eritema (con o sin excoriaciones y zonas liquenificadas localizadas), así como impacto moderado en las actividades diarias y el comportamiento, perturbando con frecuencia el sueño.
- Severa: amplias áreas de piel seca, prurito constante, eritema (con o sin excoriación, extensas zonas liquenificadas, sangrantes, purulentas, agrietadas y con alteración de la pigmentación), junto con limitación severa de las actividades diarias, funcionamiento psicosocial y perturbación severa del sueño nocturno.

El manejo óptimo de la DA requiere una aproximación desde varios ámbitos, e incluye la educación del paciente, la eliminación de los factores exacerbantes, la restauración de la función barrera cutánea e hidratación de la piel y el tratamiento farmacológico de la inflamación cutánea.

## Educación del paciente

La educación del paciente es un componente muy importante en el manejo de la DA, como se ha sugerido en revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en los que se realizan intervenciones educativas en niños con DA y sus padres por parte de enfermería y/o equipos multidisciplinares (41), con mejoría en los scores de severidad y en la evaluación subjetiva de la severidad, el prurito y el estado emocional.

### Eliminación factores exacerbantes

Estos factores exacerbantes en la DA que pueden alterar una barrera epidérmica basalmente anormal, incluyen los baños excesivos sin posterior hidratación de la piel, ambientes secos o con escasa humedad, el estrés emocional, la xerosis cutánea (piel seca), el excesivo calentamiento de la piel y la exposición a detergentes y disolventes. La evitación en la medida de lo posible de estas situaciones es útil para el control tanto de las exacerbaciones como para el manejo a largo plazo, evitando ambientes con mucho calor y poca humedad, tratando infecciones cutáneas como las producidas por *Staphylococcus aureus* y *Herpes simplex* (que se desarrollará posteriormente), empleando antihistamínicos para obtener cierto grado de sedación además del control del prurito y aprendiendo a manejar el estrés emocional y la ansiedad. Además, ya que los individuos atópicos suelen responder más fácilmente a cualquier estímulo pruriginoso, cualquier situación que pueda inducir picor debe intentar evitarse. En este sentido, no hay evidencias suficientes acerca de que el empleo de antihistamínicos no sedantes reduzca el picor en estos pacientes, aunque pueden ser útiles antes de realizar ejercicio ya que atenúan el picor producido por el sudor. Los antihistamínicos sedantes como la hidroxicina tampoco han demostrado controlar los síntomas de la DA, pero podrían mejorar el descanso nocturno y reducir el rascado gracias a su efecto sedativo (4). También es recomendable evitar el uso de ropa de lana directamente sobre la piel, o vestidos y/o calzado que favorezca la sudoración.

- **Aero y trofoalérgenos:** Existe controversia sobre si factores ambientales (ej: ácaro, epitelios de animales) o alimentarios pueden actuar como exacerbantes en pacientes con DA. La hipersensibilidad a los ácaros del polvo doméstico, epitelios de animales, hongos y pólenes se ha asociado en algunos casos con brotes de DA, pero en pacientes con esta patología, y sensibilizados a los ácaros, la reducción de carga acarina en su ambiente no resulta útil en el control de su enfermedad. Tampoco hay evidencia sobre si las intervenciones dietéticas reducen la severidad o evitan la aparición de brotes de DA en pacientes no seleccionados. Aunque aproximadamente la mitad de los niños con DA pueden presentar prick test o IgE específica positiva frente a uno o más alimentos (sobre leche de vaca, huevo, trigo), la sensibilización alimentaria suele ser clínicamente irrelevante en la mayoría de los casos. Excluyendo los alérgenos más comunes (huevo, leche de vaca, frutos secos, pescado y soja) en niños de alto riesgo o en sus madres durante la gestación y lactancia, se ha visto que, aunque la prevalencia de atopia disminuye en los primeros dos años de vida, dicha diferencia no se mantiene posteriormente (4). Además, restricciones dietéticas en lactantes pueden conllevar valores más bajos de los correspondientes para la edad en los percentiles de peso, talla, perímetro cefálico e índice de masa corporal (42), además de aparición de alergia a determinados alimentos al retrasar la introducción de los mismos (4). En relación con estrategias alimentarias, la recomendación de mantener lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses como prevención frente a la alergia alimentaria asociada a la DA, presenta un nivel de evidencia C, así como la utilización de fórmulas artificiales hipoalérgicas en niños de alto riesgo cuando no es posible la lactancia materna, con nivel B.

- **Alérgenos de contacto:** Los pacientes con DA tienen un mayor riesgo de desarrollar dermatitis alérgica de contacto al níquel y a varios componentes de tratamientos tópicos (fragancias, preservantes, neomicina...). Debe sospecharse la asociación con esta entidad cuando los pacientes no responden al tratamiento tópico adecuado, o cuando las áreas afectas difieren de las localizaciones habituales.

### Mantenimiento de la hidratación cutánea

- **Emolientes e hidratantes:** La hidratación de la piel es un componente clave en el manejo global de la DA. Para mantener un estado de hidratación adecuado, los emolientes deben aplicarse al menos dos veces al día, e inmediatamente tras el baño o lavado de manos. No obstante, se empleará una u otra formulación en función de la fase de la dermatosis del paciente. Así, para uso dermatológico existen varias formulaciones diferentes, que se corresponden con formas farmacéuticas, clasificadas según su estado físico en líquidas (lociones, fomentos, etc), semisólidas (cremas, pomadas, ungüentos, etc) y sólidas (povos medicinales, etc)(43). Las formas semisólidas, empleadas con frecuencia en los pacientes con DA, se caracterizan por tener dicha consistencia y ser más viscosas que el agua. La diferencia básica entre las distintas formas de este grupo es el contenido de agua:

- **Pomadas:** Constan de un excipiente o base graso, en el que se dispersan sustancias sólidas o líquidas. Se caracterizan por su capacidad oclusiva, que dificulta la evaporación de agua, por lo que son adecuadas en dermatosis secas y se contraindican en lesiones exudativas.
  - » Ungüentos: El excipiente graso es hidrófobo (ej: Vaselina, parafina), por lo que son los que presentan más capacidad oclusiva, pues forman una capa oclusiva sobre la piel. Dada esta propiedad de retener el agua y el sudor, hidratan la piel, pero no absorben exudados acuosos. Indicados en dermatosis secas, áreas de piel gruesa y para ablandamiento y retirada de costras.
  - » Pomada: El excipiente graso en este caso es hidrófilo (ej: Polietilenglicol). Menor capacidad oclusiva que los ungüentos. No indicadas en áreas inflamadas, infectadas ni pilosas.
- **Crema o emulsiones:** Constituidas por una combinación de sustancias grasas y agua, junto con emulgentes para facilitar su mezcla.
  - » Cremas lipófilas (*water in oil, W/O*): Emulsión de agua dispersa en grasa. Efecto oclusivo moderado, sin producir congestión. No se quitan con agua.
  - » Cremas hidrófilas (*oil in water, O/W*): Emulsión de grasa dispersa en agua. Efecto evanescente, pues tras aplicarlas pierden rápidamente el agua y no dejan residuo.
- **Gel:** Sustancias semisólidas, originadas al tratar líquidos con gelificantes. Son útiles en zonas pilosas

**Tabla 3.** Forma farmacéutica a emplear preferentemente según el tipo de lesión. Tomado de: García BL, Roig SO, Rebollar CAG. Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? *Form Act Pediatr Aten Prim* 2015;8(4):183-7.

Estadio	Tipo de lesión	Características	Tratamiento
<b>Aguda</b>	Lesiones húmedas Eritematosa, exudativa Seborrea	Eritema Vesículas, ampollas Exudación	Eritema agudo: polvo, emulsión, crema. Edema llamativo: fomento con compresa húmeda. Vesícula, ampolla: solución, loción, fomentos.
<b>Crónica</b>	Lesiones secas Costrosas y fisuradas Eccema	Xerosis Liquenificación Descamación Costras	Costras: fomentos para secar, pomadas para desprender. Escamoso-costrosas: pomadas, pastas. Queratóticas y liquenificadas: cremas W/O, pomadas, ungüentos.

pues disminuyen su viscosidad a la temperatura cutánea y pierden rápido el agua. Al no contener lípidos en su composición, se recomiendan en pieles grasas.

- **Pastas:** De consistencia elevada, con un alto porcentaje de sólidos absorbentes muy finamente dispersos en el excipiente (43), en función del cual se clasifican en grasas y acuosas o “lociones de agitación” (en éstas últimas a sus excipientes se les incorporan un alto porcentaje de polvos inertes, que tras la evaporación de la fase acuosa se absorben por el calor de la piel, por lo que son poco oclusivas y de secado rápido, sin engrasar).

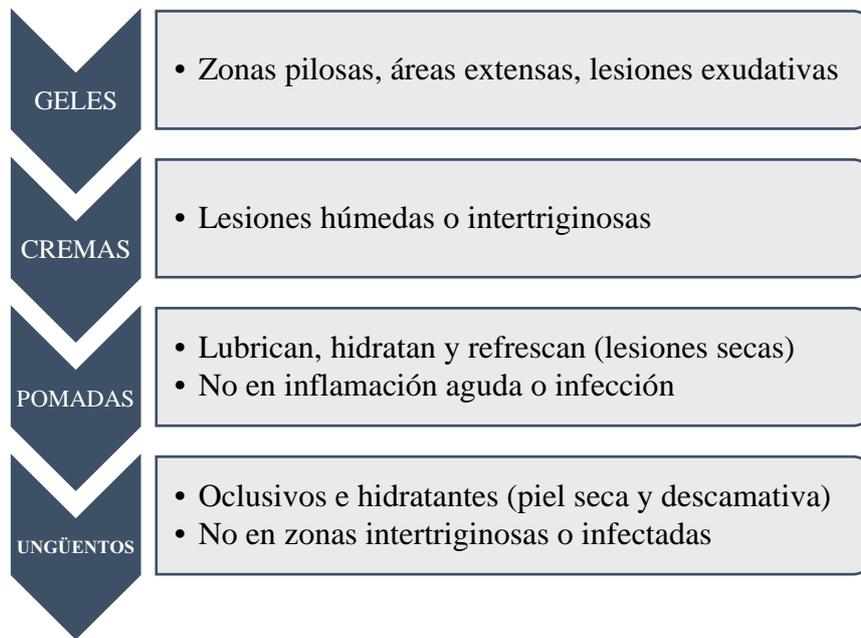
En función del estadio de la lesión, la forma farmacéutica a emplear varía, tal y como se muestra en la tabla 3.

- **Ducha y baño:** Los baños con agua tibia o duchas empleando limpiadores sin jabón o con poca cantidad deben formar parte de la rutina diaria de cuidado de estos pacientes. Existe controversia acerca de la frecuencia óptima de baños o si la ducha es preferible al baño en pacientes con DA (44), pero si hay consenso en cuanto a la aplicación rápida de emolientes y/o preparados tópicos prescritos de forma inmediatamente posterior. Un ensayo randomizado, simple ciego, y con grupos cruzados examinó el efecto de los baños frecuentes e infrecuentes en 42 niños con DA moderada-severa (45). Se aleatorizaron en dos grupos: en uno de ellos inicialmente los pacientes recibían baños de 10 minutos o menos de duración, con una frecuencia de dos veces por semana y método “soak and seal” (baño de 10 minutos, secado inmediato a toques y aplicación posterior de emoliente oclusivo con o sin medicación), constituyendo el grupo de “baños infrecuentes”; seguidos de dos semanas de baños de 15-20 minutos de duración dos veces al día con el método “soak and seal” (“baños frecuentes”), realizándose en el otro grupo el orden inverso. Los baños frecuentes se asociaron con un descenso mayor del score SCORAD desde el nivel basal en comparación con los baños infrecuentes. Además, los baños infrecuentes (1-2 veces por semana) también se han relacionado con un incremento en la proliferación de *Staphylococcus Aureus* cutáneo (4). En cuanto al uso de aditivos durante el baño, como parafina líquida, aceites con o sin emulsionantes o la avena coloidal, no hay evidencias sólidas sobre ellos, aunque su uso está extendido sobre todo en Europa, avalado por guías nacionales e internacionales (46). En un ensayo con más de 450 niños con DA moderada severa, se demostró que el empleo de estas sustancias no conlleva beneficios adicionales respecto a no utilizarlos (47,48).

### Tratamiento farmacológico

Aunque la tendencia de los brotes de eccema es a la curación espontánea en 1-2 semanas, es necesario tratarlos todos, para que las lesiones no tiendan a volverse subintrantes y extenderse. Hay que adecuar dicho tratamiento a las características del paciente y de las lesiones, tanto en aspecto, localización como evolución:

- Formas LEVES (4-6 localizaciones): tratamiento antiinflamatorio tópico, de elección corticoides y/o inhibidores de la calcineurina si lesiones subagudas.
- Formas GRAVES (extensión importante, resistentes al tratamiento tópico, intensa afectación de localizaciones sensibles como manos o cara): tratamiento tópico + sistémico (corticoides orales, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo o fototerapia). Desde el año pasado también se ha aprobado en mayores de 6 años el uso de dupilumab.
- Si sospecha de colonización microbiana (*S. aureus* en todo el cuerpo, *M. furfur* en cabeza/cuello), se justifica la asociación de agentes antimicrobianos, ya que parecen jugar su papel como exacerbantes de brotes.
- **Tópico (resumen en tabla 5):**
  - **Corticoesteroides tópicos.** Constituyen el tratamiento antiinflamatorio de primera línea en la DA, sobre todo en las fases agudas. En cuanto a su mecanismo de acción, una vez el corticoide entra en la célula, se une al receptor citoplásmico y se transporta al núcleo. El complejo corticosteroide-receptor se une a elementos de respuesta en la región promotora de varios genes y modula la transcripción mediante la inducción o inhibición de la transcripción de ARN mensajero específico y la síntesis proteica. También pueden inhibir la actividad de otros factores de transcripción, incluyendo factor nuclear kappa B (NFkB), activador de proteína 1 (AP-1) y el factor nuclear de células T activadas (NFAT). Todos estos eventos conllevan una serie de efectos locales celulares, incluyendo la supresión de la síntesis y liberación de prostaglandinas y otros mediadores inflamatorios, liberación de proteínas antiinflamatorias (lipocortinas, vasocortina, vasorregulina), reducción en la liberación de citocinas inflamatorias, inhibición en la activación de células T, cambios en la función de células endoteliales, granulocitos, mastocitos y células de Langerhans e inhibición en la actividad mitótica de las células epidérmicas y fibroblastos



**Figura 16.** Potencia o grado de absorción de los corticoides según presentación (mayor potencia unguento, menor geles). Tomado y modificado de: García BL, Roig SO, Rebollar CAG. Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? *Form Act Pediatr Aten Prim* 2015;8(4):183-7.

dérmicos. Las lipocortinas inhiben la fosfolipasa A2 y bloquean la liberación del ácido araquidónico y factor de activación plaquetaria (PAF) desde las membranas celulares, por lo que previene la formación de potentes mediadores inflamatorios, como leucotrienos y prostaglandinas.

Los corticoides tópicos inducen vasoconstricción cutánea de forma proporcional a su potencia, lo que se correlaciona con la eficacia antiinflamatoria clínica. La potencia del corticoide se elegirá en función de la edad del paciente, zona corporal afectada y grado de inflamación cutánea; aunque suele ser suficiente con potencia baja-intermedia, salvo en formas crónicas donde en ocasiones son necesarias de alta potencia. Además, la presentación farmacéutica influye en la potencia o grado de absorción de los mismos (Figura 16). Otro factor que puede incrementar la potencia es la oclusión con apósito de la zona, ya que al aumentar la hidratación se incrementa la absorción, pudiendo incrementar la potencia hasta 100 veces. La absorción también es mayor en áreas de piel inflamada respecto a sana, y en niños respecto a adulto, al presentar un estrato córneo más fino. Además, las regiones anatómicas con una epidermis más fina son significativamente más permeables a la acción de los corticoides, y menos las que poseen menos terminaciones sensitivas. En función de la zona corporal la absorción percutánea, en cuanto al porcentaje de la dosis total absorbida, cambia, siendo de mayor en párpados y genitales (30%), rostro (7%), cuero cabelludo (3.5%), antebrazo (1%), palmas (0.1%) y plantas (0.05%).

En la tabla 4 se presenta un resumen de los principales corticoides tópicos comercializados en nuestro país con su potencia respectiva.

**Tabla 4.** Potencia de los corticoides tópicos (tomado de guía NICE).

POTENCIA	CORTICOIDE TÓPICO
<b>Baja</b>	Acetato de hidrocortisona (0,1-2,5%) {Calmiox®, Hidrocisdin®, Lactisona®, Nutrasona®, Suniderma...}
<b>Media</b>	Dipropionato de aldometasona 0,05% Butirato de clobetasona 0,05% {Emovate®} Acetonido de fluorcinolona 0,00625% {Fluocid®, Synalar®} Butilesterato de fluocortina 0,75% {Vasplit®} Fluocortolona {Ultralan M®} Valerato de hidrocortisona 0,2% Prednicartrato 0,25% {Peitel®, Batmen®} Aceponato de hidrocortisona 0,1% {Suniderma®}
<b>Alta</b>	Dipropionato de beclometasona 0,025% {Menaderm®} Dipropionato de betametasona 0,05% {Diproderm®} Valerato de betametasona 0,1% {Betnovate®, Celestoderm®} Valerato de diflucortolona 0,05% {Claral®} Acetonido de fluocinolona 0,025% {Synalar forte®} Fluocinonida 0,05% {Abrasona®, Novoter®} Propionato de fluticasona 0,05% {Flunutrac®, Fluticrem®} Butirato de hidrocortisona 0,1% Furoato de mometasona 0,1% {Elocorm®} Acetonido de triamcinolona 0,1% {En combinación: Positon®...}
<b>Muy alta</b>	Propionato de clobetasol 0,05% {Decloban®, Clovate®} Halcinonida 0,1%

De forma general, los corticoides de potencia muy alta se reservan para dermatosis severas que no impliquen rostro ni pliegues, ya que estas dos zonas son las áreas con mayor riesgo de desarrollar atrofia secundaria al tratamiento con estos fármacos (por lo que, en estas localizaciones, la terapia inicial debería realizarse con preparaciones de potencia baja y periodos limitados, sobre todo en dermatosis palpebrales y genitales). En palmas y plantas los corticoides de potencia muy altas son especialmente útiles, ya que cuales tienden a ser zonas más resistentes a la absorción dado el grosor del estrato córneo. Para pacientes con DA leve, es recomendable tratar con un corticoide de potencia baja, en crema o ungüento (ej: Hidrocortisona 2.5%). En casos de DA moderada, pueden emplearse los de potencia media – alta. En las exarcebaciones, los corticoides de potencia alta – muy alta pueden emplearse hasta 2 semanas, y después reemplazarse por preparaciones de menor potencia hasta la resolución de las lesiones. Aunque las de potencia alta deben evitarse por lo general en estas zonas, un uso limitado y breve de los mismos (de 5 a 7 días) pueden inducir una respuesta rápida, cambiándolas posteriormente por preparaciones de menor potencia. Las presentaciones tópicas en forma de colirios pueden emplearse para el tratamiento de DA que involucre al conducto auditivo externo.

Los corticoides tópicos se aplican con una frecuencia de una o dos veces al día, aunque esta última pauta puede no ser más efectiva que la primera, y sin embargo incrementar la exposición sistémica al fármaco y el coste. La cantidad a emplear juega un papel importante en la eficacia del tratamiento, pero también en evitar efectos adversos derivados de la sobredosificación. La Unidad de la Punta del Dedo Índice (Finger Tip Unit, o el acrónimo FTU en inglés) es la piedra angular para aplicar adecuadamente un fármaco tópico. Esta cantidad se define como la cantidad de crema o ungüento extraída de un tubo con boquilla de unos 5 mm de diámetro, aplicada desde el pliegue distal hasta la punta del dedo índice de un adulto, y equivale a unos 0.5 gramos. La dosis de FTU recomendada varía en función de la zona corporal tratada. De media, el número de FTUs precisa para cada zona corporal sigue la siguiente pauta: Cara y cuello 2.5, tronco (zona anterior o posterior) 7, un brazo 3, una mano (dorso o palma) 0,5, una pierna 6 y un pie 2.

En cuanto a la duración del tratamiento con corticoide tópico, en el caso de los de potencia muy alta no debería exceder las 4 semanas si es posible, aunque lesiones persistentes en zonas pequeñas pueden tratarse de forma segura durante más tiempo. Las preparaciones de potencia media y alta con poca frecuencia causan efectos secundarios adversos a nivel cutáneo si se emplean durante periodos inferiores a 6 – 8 semanas, aunque pueden producirse en periodos más cortos, especialmente en la cara y pliegues. Aquellos pacientes con dermatosis crónicas que precisen tratamientos más prolongados, deben ser controlados de forma estrecha por el posible desarrollo de efectos adversos.

Los eczemas faciales, intertriginosos y genitales deben tratarse durante periodos cortos de 1 – 2 semanas, preferiblemente con preparaciones de potencia baja – media, como ya se ha mencionado. Los emolientes se aplicarían de forma concomitante, antes o después del corticoide, varias veces al día (49). El tratamiento con corticoides tópicos debe in-

terrompirse cuando se resuelva el eczema. En niños, las terapias con estas medicaciones son generalmente seguras y bien toleradas cuando se emplean durante periodos cortos y en las dermatosis inflamatorias apropiadas. En ellos, para minimizar el riesgo de efectos adversos, las preparaciones de potencia alta no deben emplearse en cara, pliegues ni otras zonas sensibles con alto porcentaje de penetración del fármaco como periné o axilas; y cuando se usen, la pauta ideal sería de una aplicación diaria durante como mucho dos semanas.

Aunque los corticoides tópicos son más seguros que cuando se administran de forma sistémica, pueden aparecer efectos secundarios a nivel tanto cutáneo como sistémico:

- Cutáneos:
  - Atrofia, telangiectasias, estrías: Pueden aparecer tras 2 – 3 semanas de tratamiento diario. Los pliegues, párpados, rostro y genitales son particularmente susceptibles a la atrofia, que normalmente desaparecen en semanas o meses si se interrumpe el tratamiento tan pronto como aparezca.
  - Erupción acneiforme: Se resuelve tras la interrupción del tratamiento. La aplicación crónica de corticoides tópicos también puede condicionar la aparición de una erupción seca y escamosa con pústulas foliculares dispersas alrededor de la boca, y eczemas faciales semejantes a la rosácea.
  - Síndrome de retirada: La retirada de estos fármacos tras un periodo de uso prolongado, especialmente en cara y genitales, puede inducir la aparición de una variada constelación de signos y síntomas que incluyen eritema, sensación de ardor, prurito y dolor.
  - Sensibilización alérgica: Los agentes que con más frecuencia ocasionan sensibilización en el paciente son los vehículos o preservantes de las preparaciones tópicas, aunque también es posible el desarrollo de alergia de contacto frente al propio corticoide. Para distinguir el agente causal es útil el test del parche.
  - Otros: Púrpura, cambios en la pigmentación, hipertrichosis.
- Sistémicos: Los corticoides tópicos, particularmente los de potencia alta – muy alta, pueden ocasionar supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal. Los factores que predisponen a la aparición de esta entidad son el empleo de preparaciones de potencia alta, uso crónico, aplicación en zonas muy permeables o muy extensas, oclusión, barrera cutánea alterada (más prevalente en los pacientes a los que prescribimos estos tratamientos) y menor edad, llegando incluso a poder causar supresión adrenal en niños los corticoides de potencia leve. También pueden ocasionar hiperglucemia y enmascarar una diabetes mellitus latente. No se han descrito efectos sobre la densidad mineral ósea. En el caso de aplicación crónica sobre la zona palpebral, los corticoides de potencia alta pueden inducir la aparición de glaucoma o cataratas subcapsulares posteriores. Por último, también pueden empeorar o enmascarar los ha-



**Figura 17.** *Tiña incógnita de la cara. Tomado de "Mirador Clínico". Una herramienta para el autoaprendizaje. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.*

llazgos clínicos típicos de infecciones cutáneas dermatofíticas, ocasionando una "tiña incógnita" (Figura 17).

- **Inhibidores tópicos de la calcineurina (tacrólimus y pimecrólimus).** Son agentes inmunomoduladores no esteroideos que, pueden constituir una alternativa al corticoide tópico, sobre todo en el área facial (incluyendo párpados), cuello y pliegues cutáneos; ya que no ocasionan atrofia cutánea ni otros efectos secundarios de los corticoides ya mencionados. El tacrólimus (Protopic®) en ungüento y el pimecrólimus en crema se aplican 2 veces al día. El primero de ellos está disponible en dos concentraciones: 0.1% y 0.03%. La de 0.1% es apropiada como terapia inicial en pacientes mayores de 15 años, y la de 0.03% para niños y adultos que no toleran la dosis mayor. En pacientes que no toleran tacrólimus por sensación de quemazón o picor, el pimecrólimus podría ser mejor tolerado. Ambos están autorizados para su uso en mayores de 2 años.

El tacrólimus tópico se considera equivalente a los corticoides de potencia media, constituyendo una opción de segunda línea de tratamiento. Además del efecto inhibitorio en la producción de citocinas, también ocasiona alteraciones en las células dendríticas presentadoras de antígeno en epidermis, que resultan en una menor respuesta inmunológica. El pimecrólimus en crema al 1% es también un inhibidor de la calcineurina, al igual que el tacrólimus, desarrollado específicamente para el tratamiento de patologías cutáneas. Aunque es menos efectivo que el tacrólimus tópico, su mecanismo de acción es similar y no parece tener efectos secundarios inmunitarios a nivel sistémico. Los efectos adversos más comunes son la sensación de quemazón transitoria, eritema y prurito.

La eficacia del tacrólimus se ha demostrado en varios ensayos clínicos randomizados y revisiones sistemáticas, incluso en uno de ellos incluso se demostró mayor eficacia de tacrólimus respecto al acetato de hidrocortisona y similar al butirato de hidrocortisona. La preparación de tacrólimus en ungüento, particularmente la presentación al 0.1%, parece ser más efectiva que el pimecrólimus en crema, aunque también causa mayor irritación local. No obstante, en un metaanálisis de cuatro ensayos randomizados comparando tacrólimus con

pimecrólimus en el tratamiento de DA, en el grupo de niños con afectación leve-moderada no se hallaron diferencias significativas entre ambos (50).

Aunque estos fármacos parecen ser seguros en adultos y niños en los distintos ensayos clínicos, en 2005, la FDA notificó la posible relación, basada en reportes de casos (tanto niños como adultos), estudios animales y los riesgos ya conocidos de los inhibidores sistémicos de la calcineurina, entre estos compuestos y cáncer, en concreto linfoma y neoplasias cutáneas. Aunque no se ha establecido una relación causal definitiva posteriormente, los resultados de los distintos estudios varían. En dos de ellos, de casos y controles, no se detectó un incremento en el riesgo de linfoma en los pacientes tratados con tacrólimus y pimecrólimus (51). En un estudio de cohortes europeo multicéntrico en pacientes con DA, que incluye 147.000, tanto adultos como niños, en los que se inició tratamiento con inhibidores tópicos de la calcineurina, 600.000 con corticoides tópicos y 257.000 sin tratamiento, se encontró un riesgo incrementado de linfoma, al borde de la significación estadística, en pacientes tratados con tacrólimus en comparación a los usuarios de corticoides tópicos, en niños pero no en adultos, con una ratio de tasa de incidencia (IRR) de 3.74 (CI 95% 1.00-14.06) y 1.76 (CI 95% 0.81 – 3.79) respectivamente (52). En otro estudio de cohortes internacional posterior, con cerca de 8000 niños con una edad media de 7.1 años en el momento de inclusión en el mismo, con DA tratada con ungüento de tacrólimus antes de los 16 años, no se demostró un incremento de la incidencia de ninguna neoplasia en comparación con la población general (ratio de incidencia estandarizada 1 (CI 95% 0.37 – 2.20) (53). El riesgo de carcinoma cutáneo asociado con los inhibidores tópicos de la calcineurina, se evaluó en 2020 en un estudio de cohortes en Estados Unidos en pacientes adultos, que hubieran recibido al menos dos ciclos con estos fármacos o corticoides tópicos (54). Se realizó análisis multivariante, ajustado con variables demográficas, inmunosupresión, exposición a tratamiento sistémico para la DA, tratamiento con rayos ultravioleta y tratamiento con radiación, sin encontrarse un incremento del riesgo para carcinoma basocelular ni de células escamosas en pacientes tratados a inhibidores tópicos de la calcineurina en comparación con aquellos que recibieron corticoides tópicos y los no tratados. Como conclusión en este sentido, aunque la mayoría de estudios de cohortes no muestran un incremento del riesgo de linfoma u otras neoplasias, se recomienda que estos fármacos se empleen como terapia de segunda línea en pacientes que no responden o no toleran otros tratamientos, evitándolos en edades menores a 2 años, en inmunodeprimidos y procurando evitar usos continuados o prolongados en el tiempo, ajustando su aplicación sólo a las zonas cutáneas afectadas.

- **Crisaborol.** Es un inhibidor tópico de la fosfodiesterasa 4, principalmente de la 4B (PDE4) aprobado para el tratamiento de la DA leve-moderada en pacientes de edad superior a 3 meses, que parece reducir el pruri-

**Tabla 5.** Resumen de tratamiento tópico en la DA. Tomado de Pozo Román T, Mínguez Rodríguez B. *Dermatitis atópica y seborreica. Pediatr Integral.* 2021; XXV (3):119-27.

<b>TRATAMIENTO TÓPICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA</b>
<p><b>Ecceemas agudos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fomentos fríos o baños templados con soluciones astringentes y antiinflamatorias (avena, manzanilla).</li> <li>• Cremas hidratantes fluidas, de buena tolerancia.</li> <li>• Corticoides en crema o solución, de potencia baja-media, 1-2 veces/día.</li> </ul>
<p><b>Ecceemas impetiginizados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fomentos fríos con una solución antiséptica (sulfato de cobre/zinc al 1:1.000 o permanganato potásico al 1:10.000) 2-3 veces/día.</li> <li>• Corticoides en crema de potencia baja-media + antibiótico/antiséptico.</li> </ul>
<p><b>Ecceemas subagudos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cremas hidratantes fluidas, de buena tolerancia.</li> <li>• Corticoides en crema, de potencia baja-media, 1-2 veces/día, hasta mejoría de síntomas.</li> <li>• Tacrólimus o pimecrólimus, 2 veces/día, inicialmente o cuando se suspenden los corticoides, para prevenir el "rebote" que suele producir la aplicación de los corticoides tópicos, hasta 8-10 días después de la aplicación de los mismos.</li> </ul>
<p><b>Ecceemas crónicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insistir al paciente en que NO SE RASQUE. Sustituir el rascado por fomentos fríos con agua o aplicación de cremas hidratantes frías.</li> <li>• Pomadas o ungüentos hidratantes varias veces al día.</li> <li>• Corticoides (tratamiento de elección) en pomada o ungüento, de potencia media-alta, 1-2 veces/día, incluso en cura oclusiva si fuera preciso, durante 8-15 días.</li> <li>• Cuadros extensos (antes de pasar al tratamiento sistémico): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Uso de pijamas húmedos con emolientes o corticoides de potencia baja-media.</li> <li>– Antibióticos orales (cloxacilina, amoxicilina-clavulánico o cefuroxima) puntualmente (7-8 días) ante brotes con lesiones colonizadas por <i>S. aureus</i>.</li> <li>– Antifúngicos tópicos (ketoconazol o ciclopirox olamina) o sistémicos (fluconazol o itraconazol) en pacientes con afectación de cabeza y cuello, y sensibilización (IgE específica) frente a <i>Malassezia</i> spp.</li> </ul> </li> </ul>

to mediante un incremento del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que a su vez ocasiona una reducción en la producción de citocinas pruritogénicas como TNF, IL12, IL23 (55). Estudios preliminares en adolescentes y adultos muestran que el crisaborol al 2% en ungüento puede mejorar los signos clínicos de DA, incluyendo eritema, excoriaciones, exudación, liquenificación y particularmente prurito (56), y los efectos adversos fueron leves y principalmente limitados a los lugares de aplicación (dolor, parestesia). La exposición sistémica fue limitada, incluso tras el uso máximo (3 mg/cm<sup>2</sup>) (56). La seguridad a largo plazo de crisaborol se ha evaluado en estudios, incluyendo niños, en los que los efectos adversos, detectados en un 10% de los pacientes, fueron leves o moderados en el 86%, siendo los más frecuentes exacerbación de DA previa, quemazón o ardor e infección en la zona de aplicación. La diarrea o los vómitos, que son efectos secundarios observados en los inhibidores de la PDE4 administrados vía oral, se notificaron en un 1-2% de los pacientes. El tratamiento tópico de rescate con corticoides o inhibidores de la calcineurina se precisó en un 22 y 26% de niños y adolescentes respectivamente (57). No obstante, aunque crisaborol parece resultar en general seguro para su uso prolongado, su eficacia aún no está claramente demostrada debido al notorio efecto placebo visto en algunos estudios (58). Por ello, para definir mejor el papel de esta terapia en el manejo de pacientes con DA leve – moderada, son necesarios estudios comparativos cara a cara con los tratamientos ya establecidos en esta patología.

En la evaluación de la respuesta a estos tratamientos tópicos mencionados, es importante asegurar la adherencia, ya que el cumplimiento deficitario es una causa muy frecuente de exacerbaciones en la DA. Asegurar esta adherencia a la terapia tópica es tan importante como evaluar la respuesta inicial al tratamiento y la necesidad de otros escalones terapéuticos. Algunas causas en el fallo del tratamiento son la "corticoide-fobia" y el uso de cantidades inadecuadas de emolientes (59–61).

- **Fototerapia.** La fototerapia empleando radiación ultravioleta B de banda estrecha (*Narrowband ultraviolet B, NBUVB*) o banda ancha (*Broadband ultraviolet B, UVB*), y radiación ultravioleta A junto con psolareno (PUVA: se emplea una sustancia fotoactiva que sería el psolareno y una radiación ultravioleta de gran longitud de onda) son opciones terapéuticas para los casos de DA moderada – severa no controlados con el tratamiento tópico. Suele administrarse de 2 a 3 veces por semana. Los corticoides tópicos pueden continuarse según se precise durante el tratamiento con fototerapia, y el uso adicional de emolientes puede ser necesario ya que la fototerapia puede incrementar la sequedad cutánea. Es un tratamiento eficaz, pero con mejoría lenta. Es útil como terapia de mantenimiento y para evitar exacerbaciones en fases de retirada de tratamientos sistémicos.

No se trata de un tratamiento empleado frecuentemente en pediatría, por la problemática de tener que utilizarse varios días a la semana, con el absentismo escolar / laboral que condiciona a los pacientes y sus familias (y la

consecuente afectación en la calidad de vida), por el riesgo de neoplasias cutáneas y por la dificultad de asegurar una protección solar adecuada en niños el resto del día. En Estados Unidos, la Academia Americana de Pediatría contraindica su uso relativamente en menores de 12 años (62), aunque en casos muy seleccionados de DA severa resulta un tratamiento muy útil.

En los casos que sea posible, y como un buen sustituto sin los efectos perniciosos que puede conllevar la fototerapia artificial, se puede recomendar una mayor exposición al sol natural (62).

#### • Sistémico:

– *Corticoides orales.* Aunque su uso en niños y adolescentes con DA moderada-severa, en general, debe evitarse, pueden emplearse de forma ocasional durante cortos periodos de tiempo en las siguientes circunstancias (63):

- » Cuando otras opciones no están disponibles o están contraindicadas.
- » Como una terapia “puente” hacia otros tratamientos sistémicos o fototerapia.
- » Para el alivio inmediato de exacerbaciones.
- » En los casos más severos.

La dosis y duración de un “ciclo corto” no está bien determinado, aunque el posicionamiento de la “European Task Force on Dermatitis/European Academy of Dermatology and Venereology Task Force” sugiere la administración de un corticoide (ej: Metilprednisolona) a dosis de 0.5 mg/kg/día durante 1 – 2 semanas con reducción progresiva hasta alcanzar un mes (46). Debido a los múltiples y potencialmente graves efectos secundarios de los corticoides sistémicos en los niños, que incluyen supresión del eje adrenal, ganancia de peso, supresión del crecimiento y riesgo incrementado de infección, en ningún caso su uso se recomienda para el control a largo plazo de la DA (64,65).

– *Dupilumab.* Es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. Su uso está aprobado en niños con edad igual o superior a 6 años, con DA moderada-severa que no se controle adecuadamente con las terapias tópicas prescritas o en los que la administración de fototerapia no sea factible. También es una opción para aquellos pacientes que no sean candidatos o no hayan respondido a otros agentes inmunosupresores (ciclosporina, metotrexate, micofenolato mofetil o azatioprina). Comparado con estos últimos, dupilumab tiene un perfil de seguridad favorable (66,67), y puede usarse en ciclos prolongados de tratamiento (68), aunque su principal inconveniente es el precio. Las dosis se estipulan en función del peso; para 15 – 29 kg 600 mg de dosis de carga seguidos de 300 mg cada 4 semanas, para 30 – 59 kg 400 mg de dosis de carga y posteriormente 200 mg cada 2 semanas, y en pesos iguales o superiores a 60 kg, 600 mg de dosis de carga seguidos de 300 mg cada dos semanas. En los distintos estudios realizados en niños y adolescentes, los principales efectos secundarios descritos han sido exacerbaciones de dermatitis

atópica, reacciones locales en el punto de inyección, infecciones cutáneas, infecciones respiratorias de vías altas y conjuntivitis. La exacerbación o nueva aparición de dermatitis a nivel de cara y cuello se ha notificado en aproximadamente un 4-10% de los pacientes adultos tratados con dupilumab tras un tiempo medio de 65 días tras inicio del tratamiento (69,70). La patogénesis de esta reacción no es muy conocida, podría representar una reacción de hipersensibilidad, un fallo local de la terapia, una reacción “dermatitis seborreica – like” o una dermatitis alérgica de contacto. El tratamiento de esta reacción con corticoides tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina y antifúngicos tópicos y/o sistémicos (71) ha obtenido resultados variables. No se ha notificado empeoramiento o progresión a exantema generalizado con la continuación de la terapia con dupilumab tras aparecer esta reacción (69).

– *Ciclosporina.* Disminuye la respuesta inmunitaria celular, inhibiendo la producción de anticuerpos T-dependientes. También inhibe la producción y liberación de linfocinas, incluyendo interleucina 2. Puede constituir una opción terapéutica para aquellos niños y adolescentes con DA refractaria al tratamiento habitual, en los que la fototerapia y el dupilumab no constituyen una alternativa, por no ser deseables, falta de accesibilidad o ineficacia. Tiene un rápido inicio de acción, y sus efectos pueden percibirse en las primeras semanas de tratamiento. Se dosifica entre 3 – 5 mg/kg/día, dividida en dos dosis, durante un periodo de 2 a 4 meses. La dosis puede reducirse paulatinamente (ej: 1 mg/kg/día cada 1 – 3 meses) y suspenderse una vez se haya alcanzado la mejoría clínica. Posteriormente, la terapia intermitente con 3 – 5 mg/kg/día, administrada 2 veces a la semana, puede constituir una opción para prevenir recaídas con una mínima toxicidad (72). Durante el tratamiento deben monitorizarse estrechamente tanto la función renal como hepática, así como los niveles de ciclosporina si la respuesta clínica no es la adecuada. Los efectos adversos incluyen nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, hipertricosis y riesgo incrementado de infección y neoplasias malignas.

– *Azatioprina.* Es un fármaco inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que se convierte una vez en el organismo en 6-mercaptopurina. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B. Los niveles de azatioprina y su metabolito activo, 6-mercaptopurina, se ven influenciados a su vez por la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT), que es la responsable de la conversión de la azatioprina en sus metabolitos inactivos, y que en humanos está codificada por el gen TPMT, lo que la hace susceptible de variaciones individuales según los polimorfismos genéticos. La eficacia terapéutica se consigue después de seis a doce semanas de iniciado el tratamiento. Se utiliza sola o en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria. Su acción terapéutica provoca un efecto

ahorrador de esteroides, reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y uso prolongado de los mismos. Aunque aparentemente bien tolerado a la vista de distintos estudios, este fármaco tiene un número no despreciable de efectos adversos, como mielosupresión, hepatotoxicidad, molestias gastrointestinales, incremento de la susceptibilidad a infecciones y aumento del riesgo de cáncer (carcinoma de células escamosas, linfoma no-Hodgkin), especialmente en tratamientos prolongados. La determinación previa al inicio del tratamiento de la actividad de TPMT puede ser útil para determinar la dosis apropiada y reducir el riesgo de mielotoxicidad.

- **Metotrexato.** Este fármaco es una opción terapéutica para el control a largo plazo de pacientes adultos con DA moderada – severa, aunque en adolescentes y niños se emplea con menor frecuencia, en aquellos pacientes en los que la ciclosporina está contraindicada o mal tolerada. Su inicio de acción es lento, por lo que los beneficios pueden no ser patentes hasta transcurridas 6 – 8 semanas de tratamiento. En niños se administra de forma oral una vez por semana. Hasta la fecha los estudios realizados con metotrexate en el tratamiento de la DA en niños se limitan a metodología retrospectiva (73), y uno de ellos randomizado y de pequeño tamaño (74), de gran variabilidad en la dosis y duración de los tratamientos, variables resultado y duración del seguimiento. Se trata de un antagonista del ácido fólico, que inhibe las reacciones de transmetilación y promueve la liberación de adenosina. Sus efectos antiinflamatorios podrían deberse a la inhibición de la proliferación linfocitaria y a la actividad antiinflamatoria de la adenosina. Sus efectos adversos incluyen molestias gastrointestinales, hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea y, muy infrecuentemente, fibrosis pulmonar aguda idiopática. Debido a su mecanismo de acción, se recomienda la suplementación diaria con 1 mg de ácido fólico para reducir la toxicidad del metotrexato sin asociar pérdida de eficacia.
- **Micofenolato mofetil.** Inhibe la proliferación de células T y B a través de la inhibición de la deshidrogenasa monofosfatasa iosina, un enzima clave involucrado en la síntesis de novo de purinas. Los estudios en niños para el tratamiento de DA son limitados y poco actualizados.
- **Omalizumab.** Aunque este anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana (IgE) está aprobado para su uso en mayores de 6 años, y ha demostrado su eficacia en el tratamiento de asma alérgico moderado-severo no controlado con escalones terapéuticos previos y en el de la urticaria crónica, los estudios para su administración en DA son limitados y con resultados contradictorios (75,76).

### Manejo de la infección cutánea

Los pacientes con DA tienen un mayor riesgo de padecer infecciones cutáneas, de etiología bacteriana, vírica o fúngica.

- **Infección bacteriana.** El agente etiológico más frecuente en estos casos es *Staphylococcus aureus*. Los signos clínicos de sobreinfección bacteriana, incluyen supuración,



Figura 18. Impétigo. Tomado de Casanova JM. Infecciones bacterianas. Protocolos terapéuticos. Dermatoweb.net.

pústulas, costras melicéricas (figura 18), empeoramiento de dermatitis previas y fallo en el tratamiento basal de la DA. *S. aureus* es un colonizador frecuente de la piel de los pacientes con DA (hasta un 70% de ellos en la piel lesionada y 39% en la no lesionada, según algunos estudios (77)). No obstante, en pacientes sin una infección clínica franca, el papel de la colonización estafilocócica en el devenir de la enfermedad no está aclarado, aunque diversas líneas de investigación señalan que existe una relación entre la colonización intensa por *S. aureus* y la severidad del eczema (78).

- **Piel clínicamente infectada.** Debido a la colonización cutánea “universal” por *S. aureus* en pacientes con DA, no se recomienda la obtención de cultivos bacteriológicos cutáneos de forma rutinaria, aunque en caso de infecciones recurrentes si puede ser útil el análisis de exudados cutáneos y nasales, si no responden adecuadamente al tratamiento o si existen dudas sobre resistencias microbiana o colonización por agentes poco frecuentes. El tratamiento recomendado es mupirocina tópica al 2% en crema, aplicada 2 veces al día durante 1 – 2 semanas. No deben emplearse los antibióticos tópicos de forma prolongada por el riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas. En caso de mayor extensión de la sobreinfección, es preferible usar antibioterapia oral con cefalosporinas o penicilinas penicilasa-resistentes.
- **Piel clínicamente sana o no infectada.** En los pacientes con DA sin infección clínica franca, se ha observado una relación entre la densidad epidérmica de *S.aureus* y la severidad del eccema o de los brotes (79). Dado que la solución de hipoclorito de sodio al 6% (lejía de cloro) tiene actividad frente a *S.aureus*, incluyendo cepas meticilin-resistentes (MRSA), los baños de lejía diluida (añadiendo 120 mL de lejía al 6% en una bañera llena de agua tibia, de aproximadamente 150 L) se han sugerido como parte del tratamiento tópico en los pacientes con DA, entre los episodios de infección clínica para reducir la carga cutánea de *S.aureus* y mejorar los síntomas. Sin embargo, diversos estudios realizados para evaluar la eficacia de los baños de lejía en DA han sido escasos e inconsistentes, sin demostrar



Figura 19. *Eccema herpeticum* (erupción variceliforme de Kaposi). Tomado de dermatoweb.net

mayor efectividad en la mejoría de los scores clínicos y la superficie cutánea involucrada en el brote respecto a baños con agua sin aditivos a las 4 semanas. En todos los estudios se permitió el uso de emolientes y corticoides tópicos. De hecho, en un metaanálisis los resultados muestran que el baño “per se”, con o sin adición de lejía, puede resultar efectivo en la reducción en la colonización cutánea por *S.aureus* y en la mejoría de los síntomas. Sin embargo, dado que los baños con lejía son baratos, bien tolerados y carentes de efectos adversos, se continúa recomendando su uso en aquellos pacientes con DA con brotes frecuentes de infección cutánea. La eficacia de otros antisépticos tópicos o antibióticos (orales o tópicos) en la mejoría de la severidad del eccema no está clara. Una revisión sistemática no encontró evidencia suficiente para recomendar el uso de antibióticos orales como parte del tratamiento de la DA en ausencia de infección clínica; y aunque en este mismo trabajo se apreció que los antibióticos tópicos o antisépticos redujeron la colonización con *S.aureus* en pacientes con DA, no se pudo concluir que su utilización en combinación con corticoides tópicos indujeran mayor mejoría clínica que el uso aislado de estos últimos (80). No obstante, dicha revisión está basada en estudios de escasa calidad.

#### • Infecciones víricas.

– *Herpes simplex*. La infección complicada por este virus en pacientes con DA recibe el nombre de “eczema her-

peticum” o “erupción variceliforme de Kaposi”, y debe ser tratada de forma con antivirales. La exploración física muestra diversos tipos de lesiones cutáneas (erosiones perforadas, costras hemorrágicas y/o vesículas (figura 19) y pueden ocasionar prurito o dolor y extenderse por todo el cuerpo. El diagnóstico debe considerarse en pacientes con ausencia de respuesta a antibioterapia oral. En algunos casos de diseminación potencialmente mortal incluso puede llegar a necesitarse tratamiento intravenoso.

– *Molluscum contagiosum*. La infección por este virus ADN perteneciente a la familia *Poxviridae*, del género *Molluscipoxvirus*, es muy frecuente en la infancia, y más en pacientes con DA. En ellos, la diseminación puede favorecerse por la xerosis y el prurito constante, la alteración de la barrera cutánea, la colonización por *S.aureus* y la administración de inmunomoduladores tópicos como los corticoides y los inhibidores de calcineurina (81). Además de la propia lesión (pápulas blanquecinas o de color similar a la piel, de pequeño tamaño habitualmente, hemisféricas y umbilicadas, figura 20) un porcentaje de los pacientes pueden presentar una reacción eccematosa alrededor de las pápulas iniciales, conocida como “dermatitis del molusco”, y complicaciones como sobreinfección bacteriana o cicatrices de evolución tórpida (81). En este grupo de pacientes la necesidad de tratar es más clara, existiendo varias alternativas terapéuticas en función del



Figura 20. Diferentes localizaciones de lesiones típicas de molluscum. Tomado de Gerlero P, Hernández-Martin A. Actualización sobre el tratamiento de moluscos contagiosos en los niños. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(5):408-415.

número y localización de las lesiones, experiencia del médico y preferencias del paciente y los padres, que incluyen métodos destructivos (los más empleados en la práctica diaria que provocan la destrucción de los queratinocitos infectados: curetaje, extrusión, ácido salicílico, peróxido de hidrógeno, cantaridina, hidróxido de potasio, crioterapia) o inmunoterápicos (que estimulan una respuesta inmunológica celular y/o humoral capaz de eliminar la infección viral de las células: imiquimod, cimetidina, candidina, nitrato de plata). El curetaje y la expresión manual o extrusión, son procedimientos fáciles y baratos, permitiendo el primero la obtención de tejido para estudio histopatológico si fuera necesario y siendo uno de los más eficaces, con elevada satisfacción tanto en niños como en padres (82). Otra opción comercializada es el hidróxido de potasio (KOH), que es un álcali que penetra y destruye la piel disolviendo la queratina. Se emplea en concentraciones variables, con más frecuencia al 10%, una o dos veces al día sobre las lesiones y constituye un tratamiento de primera elección, no invasivo, eficaz y que puede aplicarse en domicilio.

**• Infecciones fúngicas.**

- *Dermatofitosis o tiñas.* Son más frecuentes en pacientes con DA, y pueden emplearse regímenes estándar de antifúngicos tópicos u orales para su tratamiento (83). Estos hongos metabolizan la queratina, colonizando el estrato córneo de la piel, así como anejos. En pacientes inmunodeprimidos, pueden ocasionar infecciones invasoras y oportunistas. Los antifúngicos tópicos se indican cuando la afectación se limita únicamente a la epidermis, sin apenas efectos secundarios y buena tolerancia, salvo irritación local, dada la escasa absorción sistémica. El tratamiento sistémico, vía oral, se reserva para aquellos casos con afectación palmoplantar, de dermis, folículos pilosos, pelo terminal o uñas.
- *Malassezia furfur.* Es un componente habitual de la flora cutánea, que puede actuar como factor exacerbante en pacientes con DA cefálica y cervical, detectándose en algunos de estos pacientes niveles elevados de IgE específica frente a este hongo [160]. No se considera una enfermedad contagiosa, ni se relaciona con higiene deficiente. Las lesiones típicas son máculas bien definidas, con escamas finas y parduscas suprayacentes, que se desprenden fácilmente (“signo de la uñada”) y colora-

ción variable. La remisión espontánea es rara, presentando en general una buena respuesta al tratamiento (Tabla 6).

**CONCLUSIONES**

- La dermatitis atópica (DA) constituye la principal forma de eczema en la infancia. Es una enfermedad cutánea crónica inflamatoria y pruriginosa, que típicamente acontece en brotes recidivantes.
- En la patogénesis de la DA están implicados múltiples factores, incluyendo anomalías en la barrera epidérmica, defectos en la respuesta inmune innata, fallos en la respuesta inmune adaptativa Th2 y alteraciones en la flora microbiana cutánea.
- La xerosis cutánea y el prurito son los signos cardinales de la dermatitis atópica. Sin embargo, la presentación clínica es muy variable y la localización de las lesiones cambia, dependiendo de la edad del paciente y la actividad de la enfermedad.
- Los objetivos del tratamiento de la DA son reducir síntomas, principalmente el prurito, que es el principal condicionante del deterioro de la calidad de vida de estos pacientes; prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos terapéuticos.
- En la evaluación de la respuesta a los tratamientos tópicos, es importante asegurar la adherencia, ya que el cumplimiento deficitario es una causa muy frecuente de exacerbaciones en la DA. Asegurar esta adherencia a la terapia tópica es tan importante como evaluar la respuesta inicial al tratamiento y la necesidad de otros escalones terapéuticos.
- La DA severa es una entidad de difícil tratamiento. Antes de iniciar tratamientos de segunda línea (fototerapia, dupilumab, inmunosupresores) es necesario identificar los factores potencialmente asociados con brotes y/o mala respuesta (pobre adherencia al tratamiento, desencadenantes ambientales o alérgenos, sobreinfección cutánea, diagnóstico incorrecto).
- Dado que la mayoría de los tratamientos de segunda línea tienen efectos adversos potencialmente serios, y

**Tabla 6.** Tratamiento tópico y oral para pitiriasis versicolor. Tomada de Villa Arranz M, Hernández Merino A. Pitiriasis (tiña) versicolor (v.2/2019). Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 17-12-2018; consultado el 31-08-2021.

TRATAMIENTO TÓPICO INICIAL	TRATAMIENTO ORAL (2ª LÍNEA)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketoconazol 2% (gel): aplicar durante 5 minutos, después enjuagar. Cada 24 horas x 5 días.</li> <li>• Sulfuro de selenio 2.5% (gel/champú): aplicar durante 10 minutos, después enjuagar. Cada 24 horas x 7 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 12 años:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluconazol 3 mg/kg, c/24 h x 2-4 semanas (máximo 50 mg/dosis)</li> <li>- Itraconazol 3-5 mg/kg, c/24 h x 7 días (máximo 200 mg/dosis)</li> </ul> </li> <li>• &gt; 12 años:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluconazol 50 mg, c/24 h x 2-4 semanas.</li> <li>- Itraconazol 200 mg, c/24 h x 5-7 días</li> </ul> </li> </ul>
Medidas generales: evitar baños calientes y aplicación de aceites en la piel.	

que en algunos la indicación en niños está fuera de ficha técnica, los pacientes subsidiarios de recibirlos deben ser seleccionados cuidadosamente, y sólo cuando el tratamiento tópico convencional no sea efectivo.

- En la DA severa y recalcitrante, los ciclos de corticoides orales deben emplearse, en caso de ser imprescindibles, durante cortos periodos de tiempo y nunca como tratamiento a largo plazo.
- Los pacientes con DA tienen un mayor riesgo de padecer infecciones cutáneas, de etiología bacteriana, vírica o fúngica; y precisan tratamiento específico con mayor frecuencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weston WL, Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate.
2. Prieto-Torres L, Torrelo A. Dermatitis atópica y otras erupciones eczematosas. *Pediatr Integral* 2016 XX 4 216–226. :12.
3. Spergel JM. Role of allergy in atopic dermatitis (eczema) - UpToDate
4. Pozo Román T, Mínguez Rodríguez B. Dermatitis atópica y seborreica. *Pediatr Integral*. 2021; XXV (3):119-27.
5. Brandner J, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck L, De Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers*. 3 de abril de 2015;3(1-2):e974451.
6. Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 1 de marzo de 2017;153(3):275.
7. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol*. febrero de 2015;172(2):455-61.
8. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. enero de 2015;45(1):21-31.
9. Martín Mateos MA. Guía de tratamiento de la dermatitis atópica en el niño: documento de consenso, grupo de expertos. Majadahonda, Madrid: Ergón; 2011.
10. Pautt-Lara E, Cala-Castro L, Harris O, Villarinho A. Dermatitis atópica de inicio tardío con patrón numular. *Rev Alerg México*. 14 de noviembre de 2019;66:483.
11. Burr ML, Dunstan FDJ, Hand S, Ingram JR, Jones KP. The natural history of eczema from birth to adult life: a cohort study: Natural history of eczema. *Br J Dermatol*. junio de 2013;168(6):1339-42.
12. Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, Pong A, Friedlander SF. Children with Atopic Dermatitis Appear Less Likely to Be Infected with Community Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: The San Diego Experience: Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus infections in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. enero de 2011;28(1):6-11.
13. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Spergel JM, Dakovic R, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol*. julio de 2016;33(4):388-98.
14. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2019;143(1):46-55.
15. Leung DYM. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res*. mayo de 2013;98(2):153-7.
16. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, Gelfand JM, Yan AC, Margolis DJ. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. octubre de 2017;77(4):634-40.
17. Dantzer JA, Wood RA. Predicting the Atopic March: Results From the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *Pediatrics*. diciembre de 2018;142(Supplement 4):S215.1-S215.
18. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, Su JC, Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. febrero de 2018;120(2):145-51.
19. Chalmers JR, Haines RH, Mitchell EJ, Thomas KS, Brown SJ, Ridd M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. diciembre de 2017;18(1):343.
20. García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá JC, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. enero de 2007;35(1):15-20.
21. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2015;135(1):164-170.e4.
22. Johansson EK, Bergström A, Kull I, Lind T, Söderhäll C, van Hage M, et al. IgE sensitization in relation to preschool eczema and filaggrin mutation. *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2017;140(6):1572-1579.e5.
23. Ashley SE, Tan H-TT, Vuillermin P, Dharmage SC, Tang MLK, Koplin J, et al. The skin barrier function gene SPINK5 is associated with challenge-proven IgE-mediated food allergy in infants. *Allergy*. septiembre de 2017;72(9):1356-64.
24. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, Murray DM, Kiely M, Kenny L, et al. RETRACTED: Skin barrier impairment

- at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* abril de 2016;137(4):1111-1116.e8.
25. Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural History of Food-Triggered Atopic Dermatitis and Development of Immediate Reactions in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* marzo de 2016;4(2):229-236.e1.
  26. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *The Lancet.* febrero de 2017;389:S95.
  27. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BMJ, Blok JL, Schuttelaar M-LA, Niggemann B, Werfel T, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* abril de 2016;116(4):334-8.
  28. Noh G, Jin H, Lee J, Noh J, Lee WM, Lee S. Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 1 de marzo de 2010;31(2):18-24.
  29. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordero KM, Paller AS. Central Obesity and High Blood Pressure in Pediatric Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 1 de febrero de 2015;151(2):144.
  30. Drucker AM, Qureshi AA, Dummer TJB, Parker L, Li W-Q. Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. *Br J Dermatol.* octubre de 2017;177(4):1043-51.
  31. Thyssen JP, Halling-Overgaard A-S, Andersen YMF, Gislason G, Skov L, Egeberg A. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* junio de 2018;178(6):1272-9.
  32. Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAJ, et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ.* 23 de mayo de 2018;k1786.
  33. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr.* 1 de enero de 2016;170(1):29.
  34. Strom MA, Fishbein AB, Paller AS, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol.* noviembre de 2016;175(5):920-9.
  35. Bao Q, Chen L, Lu Z, Ma Y, Guo L, Zhang S, et al. Association between eczema and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 188,495 participants. *J Affect Disord.* octubre de 2018;238:458-64.
  36. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard A-S, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* septiembre de 2018;79(3):448-456.e30.
  37. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* febrero de 2019;80(2):402-10.
  38. Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Skov L, Sommerlund M. Children with atopic dermatitis may have unacknowledged contact allergies contributing to their skin symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* marzo de 2018;32(3):428-36.
  39. Seoane Reula, ME de AM S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Diagn Ter Pediatr.* 2019;2:415-35.
  40. Spuls PI, Gerbens L a. A, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, et al. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol.* abril de 2017;176(4):979-84.
  41. Ersner SJ, Cowdell F, Latter S, Gardiner E, Flohr C, Thompson AR, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 de enero de 2014;(1):CD004054.
  42. Low D-W, Jamil A, Md Nor N, Kader Ibrahim SB, Poh BK. Food restriction, nutrition status, and growth in toddlers with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* enero de 2020;37(1):69-77.
  43. García BL, Roig SO, Rebollar CAG. Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2015;8(4):183-7.
  44. Stein Gold LF, Eichenfield LF. Nonpharmacologic strategies and topical agents for treating atopic dermatitis: an update. *Semin Cutan Med Surg.* marzo de 2017;36(2 Suppl 2):S42-4.
  45. Cardona ID, Kempe EE, Lary C, Ginder JH, Jain N. Frequent Versus Infrequent Bathing in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* marzo de 2020;8(3):1014-21.
  46. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* diciembre de 2020;34(12):2717-44.
  47. Santer M, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Rumsby K, Chorozoglou M, et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ.* 3 de mayo de 2018;361:k1332.
  48. Santer M, Rumsby K, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Chorozoglou M, et al. Adding emollient bath additives to standard eczema management for children with eczema: the BATHE RCT. *Health Technol Assess Winch Engl.* octubre de 2018;22(57):1-116.
  49. Silverberg JI et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents

- and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1328-1336.
50. Svensson A, Chambers C, Ganemo A, Mitchell SA. A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Med Res Opin* 2011 Jul;27(7):1395-406.
  51. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of Lymphoma Following Exposure to Calcineurin Inhibitors and Topical Steroids in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1 de abril de 2007;127(4):808-16.
  52. Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A, Anveden Berglind I, Dedman D, Gutierrez L, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). *Clin Epidemiol*. 13 de marzo de 2018;10:299-310.
  53. Paller AS et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):375-381.
  54. Asgari MM, Tsai A-L, Avalos L, Sokil M, Quesenberry CP Jr. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Keratinocyte Carcinoma Risk Among Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 1 de octubre de 2020;156(10):1066-73.
  55. Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, Hughes MH, Zane LT. Post Hoc Analyses of the Effect of Crisaborole Topical Ointment, 2% on Atopic Dermatitis: Associated Pruritus from Phase 1 and 2 Clinical Studies. *J Drugs Dermatol JDD*. febrero de 2016;15(2):172-6.
  56. Zane LT, Kircik L, Call R, Tschen E, Draelos ZD, Chanda S, et al. Crisaborole Topical Ointment, 2% in Patients Ages 2 to 17 Years with Atopic Dermatitis: A Phase 1b, Open-Label, Maximal-Use Systemic Exposure Study. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):380-7.
  57. Eichenfield LF et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):641-649.e5.
  58. Ahmed A, Solman L, Williams HC. Magnitude of benefit for topical crisaborole in the treatment of atopic dermatitis in children and adults does not look promising: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):659-662.
  59. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2017 Oct 1;153(10):1036-1042.
  60. Choi JY, Dawe R, Ibbotson S, Fleming C, Doney A, Foerster J. Quantitative analysis of topical treatments in atopic dermatitis: unexpectedly low use of emollients and strong correlation of topical corticosteroid use both with depression and concurrent asthma. *Br J Dermatol* 2020 Apr;182(4):1017-1025
  61. Song SY, Jung SY, Kim E. Steroid phobia among general users of topical steroids: a cross-sectional nationwide survey. *J Dermatolog Treat*. 2019 May;30(3):245-250
  62. Baselga E. Tratamiento de la dermatitis atópica en la infancia. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. enero de 2003;94(6):345-55.
  63. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. marzo de 2018;178(3):768-75.
  64. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS ONE*. 26 de enero de 2017;12(1):e0170259.
  65. Caplan A et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(1)(2).
  66. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. enero de 2020;156(1):44-56.
  67. Deleuran et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020 Feb;82(2):377-388
  68. Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.
  69. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):230-232.
  70. Soria A, Du-Thanh A, Seneschal J, Jachiet M, Stauromont-Sallé D, Barbarot S. Development or Exacerbation of Head and Neck Dermatitis in Patients Treated for Atopic Dermatitis With Dupilumab. *JAMA Dermatol*. noviembre de 2019;155(11):1312-5.
  71. de Beer FSA, Bakker DS, Haeck I, Ariens L, van der Schaft J, van Dijk MR, et al. Dupilumab facial redness: Positive effect of itraconazole. *JAAD Case Rep*. 22 de octubre de 2019;5(10):888-91.
  72. Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral Cyclosporine Weekend Therapy: A New Maintenance Therapeutic Option in Patients with Severe Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. Jul-Aug 2015;32(4):551-2.

73. Purvis D, Lee M, Agnew K, Birchall N, Dalziel SR. Long-term effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(12):1487-91.
74. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 1 de marzo de 2013;172(3):351-6.
75. Holm JG, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: evidence for and against its use. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Aug;154(4):480-7.
76. Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Pediatr*. enero de 2020;174(1):29-37.
77. Totté JEE, Feltz WT van der, Hennekam M, Belkum A van, Zuuren EJ van, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687-95.
78. Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, Rafaels N, David G, Hanifin J, et al. Atopic dermatitis Subjects Colonized with *Staphylococcus aureus* have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol*. octubre de 2018;138(10):2224-33.
79. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JI. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. noviembre de 2017;119(5):435-40.
80. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. septiembre de 2016;75(3):481-493.e8.
81. Monteagudo B, Cabanillas M, Acevedo A, de las Heras C, Pérez-Pérez L, Suárez-Amor O, Ginarte M. Molusco contagioso: estudio descriptivo. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(2):139-142.
82. Gerlero P, Hernández-Martín Á. Actualización sobre el tratamiento de moluscos contagiosos en los niños. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de junio de 2018;109(5):408-15.
83. Conejo-Fernández A, Martínez Chamorro M, Alfayate S. Dermatofitosis o tiñas. *Guía ABE Infecciones en Pediatría Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea]* Consultado el 01-09-2021 [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2021].