

Tratamiento de la dermatitis atópica

Ramón Leonart Bellfill¹, Consuelo Martínez-Cócera²

¹Unidad de Alergia. Hospital General de Manresa.

²Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea que se caracteriza por la presencia de síntomas cutáneos tales como prurito, xerosis y excoriaciones junto a alteraciones inmunológicas con un aumento de niveles de la IgE sérica y una alteración de la hipersensibilidad celular retardada. El linfocito Th2 parece ser la célula determinante de la patogénesis de la respuesta inflamatoria en la DA¹. El tratamiento de la dermatitis atópica debe contemplar todos los aspectos implicados en su patogénesis.

Es imprescindible una buena relación entre el médico y el paciente y sus familiares, explicando las características de la enfermedad y su evolución a brotes. Esta información acerca de la enfermedad y sus pautas de tratamiento deben ser facilitadas por escrito al paciente. Las bases para el tratamiento de la DA son: evitar la sequedad cutánea, controlar el prurito e inhibir la respuesta inflamatoria².

Tratamiento etiológico

Para un manejo terapéutico efectivo de la DA es esencial individualizar cada tratamiento; identificar y reducir los efectos causales o exacerbantes. Estos factores son los alérgenos, las infecciones y los irritantes.

Alergenos

Los ácaros son los principales aeroalérgenos hallados mediante pruebas epicutáneas (*atopy patch test*) practicadas en pacientes con DA³. En aquellos pacientes en que se demuestre una implicación de los ácaros en los episodios de DA, son necesarias medidas de control ambiental estrictas. Estas medidas se asocian a una mejoría del eczema⁴.

Los pacientes con provocaciones a doble ciego con alimentos positivas se beneficiarán de la evitación de los alimentos implicados. Sin embargo, se deben evitar dietas restrictivas indiscriminadas que conlleven una grave alteración de la calidad de vida del paciente y un riesgo de malnutrición. Los alimentos más frecuentemente responsables de exacerbaciones de DA son la leche de vaca, el huevo, la leche de soja y la harina de trigo. Las pruebas epicutáneas con dichos alimentos pueden constituir una técnica diagnóstica útil en el diagnóstico de alergia alimentaria en niños con dermatitis atópica⁵.

Infecciones

Las infecciones por estafilococo pueden desencadenar brotes de DA; en estos casos se recomienda el uso de antibióticos sistémicos (cloxacilina, eritromicina o cefalosporinas)⁶. En los episodios de DA localizadas, sobre todo a nivel facial, se ha implicado la infección por *Pityrosporum ovale*. Su tratamiento con ketoconazol produce una mejoría clínica⁷.

Irritantes

La piel del paciente atópico es más sensible a la exposición de diversos irritantes: detergentes, lana, fibras sintéticas, perfumes, etc. Los pacientes con DA son más susceptibles a presentar eczema de manos. La sudoración es otro factor a evitar en el paciente atópico.

Xerosis

El paciente atópico tiene la piel seca por una reducción del contenido en agua y un aumento de la pérdida transepidérmica. Esta xerosis provoca microfisuras y grietas que facilitarán la sensibilización a alérgenos de contacto.

Los pacientes atópicos parece que tienen una disminución del enzima δ -6-desaturasa que en condiciones normales permite la degradación del ácido linoléico en ácido γ -linoleico. Se ha propuesto el suplemento de ácido γ -linoleico en la dieta para corregir las alteraciones de los lípidos cutáneos asociadas con la disminución de la actividad de la δ -6-desaturasa; los resultados son relativamente beneficiosos sólo en un subgrupo de pacientes⁸.

En la tabla 1 se esquematizan las medidas cosméticas recomendables para rehidratar la piel.

Prurito

La patogénesis del prurito en la DA no está bien establecida. Se sugiere que la histamina no es el principal mediador químico⁹.

TABLA I Recomendaciones para pacientes afectados de dermatitis atópica

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Educar y explicar al paciente y a sus familiares la enfermedad- Factores específicos: dieta, aeroalergenos, contactantes- Baños en agua templada. Evitar el jabón- Aplicar el emoliente inmediatamente después del baño (piel húmeda)- El sol y la humedad resultan beneficiosos. Evitar el calor y la sudoración- Ropa de algodón, evitar suavizantes y lejía- Evitar irritantes (lana, fibras sintéticas, ropa apretada, productos químicos, perfumes)- Cortar las uñas y colocar guantes por la noche para evitar el rascado- Evitar el estrés |
|---|

Antihistamínicos

Los estudios sobre la eficacia de los antihistamínicos en el control del prurito son contradictorios. Es posible que los antihistamínicos ejerzan su efecto antipruriginoso por su sedación sobre el sistema nervioso central. En la DA se produce una hiperexcitabilidad cutánea (*alloknesis*), de forma que un estímulo mecánico ligero sobre la piel desencadena prurito. Se especula que este fenómeno es debido a la presencia de alguna sustancia que sensibiliza a las fibras C y las hace más susceptibles al prurito¹⁰.

Los antiinflamatorios y la fototerapia se usan con éxito para el control del prurito.

Inflamación

Corticoides tópicos

Los corticoides de uso tópico siguen siendo el tratamiento de elección de la DA. La hidrocortisona y sus derivados son los preparados de primera elección en ciertas áreas como la cara, zonas de pliegues y genitales. En caso de falta de respuesta pueden aplicarse corticoides más potentes, siempre que se utilicen durante breves períodos de tiempo. Si se precisa mantener el tratamiento, debe utilizarse un preparado de mediana o baja potencia para evitar el "efecto rebote" que ocurre tras la suspensión rápida de los corticoides potentes. Los nuevos corticoides no fluorados son también potentes, pero con menor riesgo de efectos secundarios locales y sistémicos. También conviene insistir en la forma de aplicación de cualquier corticoide tópico: una capa fina bien extendida, aplicada con un ligero masaje. En general, se utilizan en forma de pomadas y ungüentos en zona secas y liquenificadas, por su mayor penetración. En las lesiones más agudas y en las áreas pilosas se administran en forma de cremas y lociones¹¹. En la tabla II se recoge una clasificación de corticoesteroides tópicos según su potencia.

TABLA II
Potencia de los corticoides tópicos cutáneos

POTENCIA MUY ALTA	
Betametasona dipropionato	0,05%
Clobetasol dipropionato	0,05%
Diflorasona diacetato	0,05%
Difluocortolona valerato	0,3%
Halcinónido	0,1%
Halobetasol propionato	0,05%
POTENCIA ALTA	
Amcinónido	0,1%
Beclometasona dipropionato	0,025% (ung. y crema)
Betametasona benzoato	0,025% (gel)
Betametasona dipropionato	0,05% (ung. y crema)
Betametasona valerato	0,1% (ung. y crema)
Budesonida	0,025%
Desonida	0,05%
Desoximetasona	0,25%
Diflorasona diacetato	0,05%
Diflorasona diacetato	0,1%
Diflucortolona valerato	0,1%
Fluclorolona acetónido	0,2%
Fluocinolona acetónido	0,2%
Fluocinónido	0,05%
Fluprednilidén acetato	0,1%
Flutiocasona propionato	0,05%
Metilprednisolona aceponato	0,1%
Mometasona furoato	0,1%
Prednicarbato	0,25%
Triamcionolona acetónido	0,1%
POTENCIA INTERMEDIA	
Alclometasona dipropionato	0,05%
Beclometasona dipropionato	0,025% (loción)
Beclometasona salicilato	0,025%
Betametasona valerato	0,1%
Betametasona benzoato	0,025%
Betametasona dipropionato	0,05% (loción)
Betametasona valerato	0,05%
Clobetasona butirato	0,05%

TABLA II (Continuación)

Desoximetasona	0,05%
Fluclorolona acetónido	0,025%
Flumetasona pivalato	0,025%
Fluocinolona acetónido	0,01%
Fluocinolona acetónido	0,025%
Fluocinolona acetónido	0,025%
Fluocortolona	0.2%
Flupametasona	0,3%
Flurandrenilona	0,05%
Halometasona	0,05%
Hidrocortisona butirato	0,1%
Hidrocortisona aceponato	0,1%
Hidrocortisona valerato	0,2%
Triamcinolona acetónido	0,04%
POTENCIA MUY BAJA	
Dexametasona	0,1-0,2%
Fluocortiínbutilo	0,75%
Hidrocortisona acetato	1-2,5%
Metilprednisolona acetato	0,25%

Fototerapia

La luz ultravioleta y la radiación visible pertenecen a lo que conocemos como radiaciones electromagnéticas. El espectro electromagnético se clasifica en diferentes bandas según la longitud de la onda, dividiéndose la radiación ultravioleta en:

- UVC con una longitud de onda comprendida ente 250 – 300 nanómetros.
- UVB con una longitud de onda comprendida ente 300 – 350 nm.
- UVA con una longitud de onda comprendida ente 350 – 400 nm.

La radiación con mayor longitud de onda constituye el espectro visible. Cuanto mayor sea la longitud de onda de la radiación, con mayor profundidad pasará a través de nuestra piel.

Ya en 1929 Buschke y en 1940 Comhold observaron que la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica mejoraban durante el verano. En 1948 Nexman demostró que la administración de radiación UV emitida por una lámpara de carbono mejoraba las lesiones de dermatitis atópica y desde entonces múltiples estudios han corroborado este hecho¹². La fototerapia con UVA se usa con éxito para el control del prurito gracias a sus propiedades inmunomoduladoras.

Mecanismo de acción de la fototerapia

La luz UV afecta la función de las células epidérmicas incluyendo keratinocitos,

melanocitos y células de Lagerhans. Muchos de sus efectos son mediados por la inducción de mediadores solubles como citoquinas, moléculas de adhesión y neuropéptidos. Los efectos de la radiación UVA en la piel humana no son del todo conocidos y en parte son debidos a su capacidad de modular la expresión de los genes inmunológicos relevantes en estas células. Los efectos beneficiosos de la radiación UVA se deben a dos efectos antiinflamatorios preferentes. Por una parte este tipo de radiación es un potente inductor de IL-10, interleuquina con características inmunosupresoras en los queratinocitos humanos y, por otra parte, regula la expresión del gen del ligando del FAS en las células T que infiltran la piel, siendo estas últimas fácilmente eliminadas de la piel por apoptosis¹³.

Las diferentes modalidades de fototerapia tienen distintas utilidades, pudiéndose usar como monoterapia durante un corto período de tiempo, como tratamiento de exacerbaciones agudas severas o bien en régimen combinado durante largos períodos de tiempo, como tratamiento de las formas crónicas de dermatitis atópica.

En las exacerbaciones agudas severas de dermatitis atópicas, se utilizan diferentes modalidades de fototerapia:

A) PUVA

Combina la radiación UVA con la administración oral de psoralenos¹⁴.

Desde su aprobación hace 15 años, el PUVA ha sido muy efectivo en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, incluyendo la dermatitis atópica.

A pesar de que la terapia con PUVA mejora claramente las lesiones de dermatitis, no sólo moderadas sino incluso las severas y las formas eritrodérmicas, se han observado grandes desventajas como el posible efecto rebote que se presenta en un alto porcentaje de pacientes si no se combina con corticoides sistémicos o si no se mantiene el tratamiento durante un largo período de tiempo.

B) FOTOFERESIS EXTRACORPÓREA

Consiste en el paso de sangre que contiene psoralenos fotoactivos a través de un sistema de exposición a radiación UVA. Esta radiación activa los psoralenos inactivos en sangre y los linfocitos modulados por éstos son reintroducidos al paciente.

Sólo existen datos preliminares de los primeros estudios en los que se ha observado que, en pacientes con dermatitis atópica resistente a todo tipo de tratamientos, se produciría una mejoría de las lesiones con fotoferesis extracorpórea combinada con el uso tópico de prednicarbato (cuando éste por sí solo había sido insuficiente para el control de la enfermedad). Se necesitan más estudios en este sentido, ya que los efectos beneficiosos de la terapia parecían decrecer con la retirada del tratamiento.

C) TERAPIAS CON UVA-1

Estas terapias han sido comparadas con las formas tradicionales de terapia combinada UVA /UVB observándose diferencias significativas, a favor de la primera, a nivel del score de síntomas y de los niveles de ECP sérica (parámetro utilizado para valorar el nivel de dermatitis atópica). En un estudio multicéntrico

publicado recientemente se compara el uso de estas terapias: UVA-1, UVA/UVB, y terapia de gluco-corticoides tópicos, comprobándose que en la dermatitis atópica el uso de estos últimos, corticoides, inducía la misma mejoría que la terapia con UVA-1¹⁵.

Es de sobra conocido el riesgo cancerígeno que presentan las terapias con UVA-1, por lo que se aconseja limitar su uso a las grandes y severas exacerbaciones de la dermatitis atópica y seguir un ciclo que no exceda de 10 a 15 sesiones, y nunca más de una vez al año.

D) TERAPIA UVB 311 nm (de banda estrecha)

En el tratamiento de la dermatitis atópica moderada crónica los estudios más recientes demuestran que la terapia con UVB a 311 nm induce una gran mejoría a largo plazo en estos pacientes. Igualmente se comprueba en varios estudios que la terapia con UVB a 311 nm sería la idónea para iniciar tras un cuadro grave agudo tratado con UVA-1. Así el esquema de tratamiento en la fase aguda severa se iniciaría con un ciclo corto de rayo UVA-1 y, una vez alcanzada una mejoría y que la dermatitis atópica pasara a una fase moderada, se continuaría el tratamiento con el tratamiento con rayos UVB a 311 nm.

En un análisis de la bibliografía reciente mostramos los trabajos más significativos en esta terapia en la DA. Krutmann y colaboradores, en 1992, afirmaron que la radiación con UVA-1 en un rayo de 340 a 400 nm podría ser efectiva como monoterapia en caso de exacerbación de dermatitis atópica a dosis de 130 j/cm³ al día, con una duración de 10 a 15 sesiones¹⁵.

En el año 1995, Kowalick y colaboradores comparan la eficacia de la radiación UVA-1 a bajas y medias dosis, encontrando que sólo la fototerapia UVA-1 a dosis medias tiene efectos significativos sobre la dermatitis atópica¹⁶.

En 1998 se confirma este hecho en el estudio ya mencionado, estudio multicéntrico en el que se observa que la terapia con altas dosis de UVA-1 es igual de efectiva que el tratamiento con corticoides tópicos y significativamente mejor que la fototerapia combinada de UVA + UVB¹⁷.

Recientemente Dietrich y colaboradores han confirmado estos términos encontrando una mejoría significativa al finalizar el tratamiento con dosis medias, manteniéndose la mejoría un mes después de finalizado este tipo de tratamiento.

Sin embargo, son necesarios muchos más estudios para poder evaluar la eficacia, y sobre todo la seguridad a largo plazo de este tipo de terapias en los pacientes con dermatitis atópicas¹⁸. Su uso prolongado se asocia a fotoenvejecimiento y carcinogenesis cutánea. Estos efectos se pueden reducir con el uso de UVB de banda estrecha. El uso de cualquier forma de fototerapia está contraindicada en niños y mujeres embarazadas.

Inhibidoras de la Calcineurina

El conocimiento más profundo de los mecanismos celulares y moleculares responsables de la clínica de la DA ha permitido la aplicación de nuevos tratamientos en dicha enfermedad.

Ciclosporina A

La ciclosporina A (CsA) es un macrólido inmunosupresor que actúa interfiriendo la transcripción de citoquinas. La CsA se une a una proteína intracelular llamada ciclofilina y este complejo inhibe la calcineurina. La activación de esta proteína Ca-dependiente es necesaria para iniciar la transcripción de citoquinas. La CsA por este mecanismo disminuye la producción de IL-5. También disminuye el número de eosinófilos y los niveles de CD30 y E-selectina solubles^{19,20}.

Un buen número de ensayos controlados con placebo han documentado la eficacia de la CsA en la DA severa tanto en niños²¹ como en adultos^{22,23}, siendo especialmente rápido y significativo su efecto sobre el prurito. Sin embargo, el empleo de CsA debe reservarse para pacientes con DA grave que no responde adecuadamente al tratamiento con emolientes y corticoides tópicos. El objetivo del tratamiento es reducir la actividad de la DA hasta un nivel controlable por la medicación sintomática habitual. La dosis de inicio en la mayoría de los casos será de 4 mg/Kg/día fraccionada en dos tomas; con esta dosis se consigue una mejoría rápida de los síntomas entre la primera y tercera semana de tratamiento. Una vez conseguida esta mejora, se disminuirán progresivamente las dosis en 1 mg/Kg día cada 2 semanas²⁴. Al suprimir el tratamiento se producen recaídas, aunque algunos pacientes pueden permanecer en remisión durante largos períodos de tiempo²⁵. El uso de ciclos cortos de tratamiento es preferible a la terapia continuada siempre que sea posible. Se planteará el tratamiento mantenido a largo plazo (1 año) en pacientes que responden adecuadamente a la administración de CsA, pero en los que la enfermedad se reactive inmediatamente tras suspender el tratamiento²⁶. También se han propuesto dosis intermitentes de CsA cada 5 días para mantener la respuesta clínica²⁷. En aquellos pacientes sin una respuesta evidente a las 8 semanas, se suspenderá el tratamiento.

El principal efecto secundario de la CsA es la nefrotoxicidad que es dosis-dependiente y reversible al discontinuar el tratamiento²³. Por tanto, se debe monitorizar la tensión arterial y la función renal. Asimismo se evitarán aquellos fármacos que interfieran con el metabolismo de la CsA, en particular los relacionados con el citocromo P-450. La monitorización de los niveles sanguíneos de CsA, en general no es necesaria cuando este fármaco se administra a las dosis indicadas para el tratamiento de la DA y en la forma de presentación de microemulsión. Sin embargo, puede estar indicada cuando se sospeche la existencia de una interacción farmacológica, una falta de absorción o un incumplimiento de la prescripción.

Se considera contraindicada la CsA en caso de HTA no controlada, insuficiencia renal o hepática e infecciones graves. Se recomienda evitar la combinación de CsA con fotoquimioterapia.

Para evitar la toxicidad sistémica, se ha ensayado el uso de CsA tópica al 10% pero los resultados no han demostrado ningún efecto terapéutico, posiblemente por una falta de absorción²⁸.

Tracrolimus tópico

El tacrolimus (FK506) es otro compuesto de la familia de los macrólidos con

propiedades inmunosupresoras y una actividad parecida a la CsA. Se aisló en 1984 a partir del *Streptomyces tsukubaensis*²⁹. Tacrolimus es el acrónimo de **Tsukuba mACROLide IMMUnoSuppressant**. El tacrolimus también actúa en las primeras etapas de la respuesta inmune inhibiendo la activación de las células T. Es un profármaco que se activa cuando se une a la proteína de unión (FKBP) e interfiere en las vías intracelulares dependientes de calcio que intervienen en la transducción de señales, un proceso fundamental en la activación de los linfocitos T. El complejo FK506-FKBP se une a la calcineurina e inhibe la entrada al núcleo del NF-AT. Esta proteína es un factor de transcripción específico de los linfocitos T, y su actividad se correlaciona con el nivel de transcripción de la IL-2 después de la activación de las células T³⁰. Así pues, el tacrolimus inhibe la transcripción y liberación de numerosas citoquinas derivadas de los linfocitos T: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α y GM-CSF³¹. Además de los linfocitos T, otras células, mastocitos, basófilos, eosinófilos, queratinocitos y células de Langerhans, tienen ligandos para el tacrolimus. La capacidad del tacrolimus de bloquear la activación de múltiples células y citoquinas puede ser la responsable de los beneficios clínicos de este fármaco en la DA.

Actualmente, en el Estado Español el tacrolimus está disponible en cápsulas v.o. y en concentrados para infusión y está indicado en la inmunosupresión primaria de trasplantes hepáticos, renales y cardíacos. La mayor potencia y menor peso molecular del tacrolimus respecto la CsA han permitido su administración cutánea tópica en pacientes afectados de DA, psoriasis y dermatitis de contacto³². La penetración dérmica con el ungüento de tacrolimus es muy baja, pero aumenta en la piel lesionada. A diferencia de los corticoesteroides tópicos, el tacrolimus no altera la síntesis de colágeno y, por tanto, no induce atrofia cutánea³³.

Los estudios practicados en niños con DA moderada o severa³⁴, aplicando un ungüento de tacrolimus a tres concentraciones diferentes (0,03, 0,1 y 0,3%), demuestran una mejoría significativa frente al vehículo en la valoración clínica global por el médico, el índice de severidad y la área afectada por el eccema y reducción del prurito. El inicio de acción fue rápido, registrándose mejorías clínicas en las dos primeras semanas de tratamiento. La absorción sistémica fue mínima y no se registraron reacciones adversas sistémicas³⁴. No hubo diferencias significativas entre las tres concentraciones de tacrolimus utilizadas. Otro estudio multicéntrico europeo practicado en 213 pacientes adultos con DA moderada-severa³⁵ demuestra la efectividad del tacrolimus en el tratamiento de la DA. A los pocos días de iniciado el tratamiento se consigue disminuir el prurito, eritema y edema tanto en extremidades y tronco como en la cara y el cuello. El único efecto adverso descrito fue sensación de quemazón y eritema en el lugar de aplicación. Los niveles de tacrolimus en plasma no se elevaron. Sin embargo, el tratamiento se aplicó en una área localizada y sólo durante 3 semanas. Se han efectuado estudios a largo plazo en adultos y niños donde también se demuestra una marcada mejoría a partir de la semana de tratamiento y que se mantiene hasta el final^{36, 37}.

Las evidencias científicas de que disponemos permiten augurar que el tratamiento con tacrolimus tópico abrirá una nueva era en la terapéutica de la DA. Sin

embargo son necesarios ensayos de eficacia y seguridad con períodos de tratamiento más prolongados y que abarquen toda la superficie corporal, sobre todo para valorar el riesgo que supone la exposición a radiaciones ultravioletas de una piel sometida a un tratamiento inmunosupresor, así como estudios comparando el uso de tacrolimus y corticoesteroides tópicos.

Actualmente se halla en fase de registro en la Unión Europea y está comercializado en Estados Unidos y Japón por los laboratorios Fujisawa como Protopic® 0,03% y 0,1%. Se aplica dos veces al día en adultos y niños mayores de 2 años con DA. También está indicado en psoriasis severas.

Pimecrolimus

Los derivados de la ascomicina, SDZ ASM (pimecrolimus) y ABT-281, son macrólidos con propiedades antiinflamatorias que también se han mostrado eficaces aplicados tópicamente en el tratamiento de las enfermedades cutáneas inflamatorias³⁸. Se han aislado a partir del *Streptomyces hygroscopicus*. A diferencia del tacrolimus, su administración sistémica no previene el rechazo en el trasplante de órganos³⁹. El mecanismo de acción sería parecido al del tacrolimus y la ciclosporina, por unión a proteínas específicas del citoplasma celular (inmunofilina-12). Esta unión inhibe la acción de desfosforilación de la calcineurina, necesaria para la transcripción de citoquinas por parte de los linfocitos T. La aplicación tópica de pimecrolimus al 1% dos veces al día en un grupo de pacientes adultos con DA moderada resultó más eficaz que el placebo y el tratamiento con una sola aplicación diaria⁴⁰. En este primer estudio controlado frente a placebo, no se observó irritación o efecto adverso local en ninguno de los 34 pacientes tratados. La mejoría es rápida, a los 2 días ya se aprecia una reducción del índice de severidad y a los 9 días esta reducción es del 72% (a diferencia del placebo que consigue una reducción del 10%). Esta eficacia es especialmente significativa sobre el prurito. Posteriormente, se han practicado estudios multicéntricos con un mayor número de pacientes que demuestran eficacia clínica⁴¹ y seguridad⁴².

La aplicación tópica de otro derivado de la ascomicina, el ABT-281 se ha mostrado más eficaz que los corticoesteroides tópicos de alta potencia en el tratamiento de la dermatitis de contacto inducida en modelos animales⁴³. La aplicación tópica de ABT-281 al 3% en un 25% de la superficie del animal no produjo niveles detectables del fármaco en sangre.

Los macrólidos tópicos representan los fármacos con más futuro en el tratamiento de la DA, pero faltan estudios que avalen su eficacia y seguridad a largo plazo, así como estudios comparativos entre ellos que permitan establecer el perfil de indicaciones de cada uno de ellos. La elevada actividad antiinflamatoria tópica con una baja capacidad inmunosupresora sistémica de los derivados de la ascomicina, hacen de estos preparados unos candidatos ideales para el tratamiento de las enfermedades cutáneas inflamatorias. Actualmente se llevan a cabo estudios de eficacia y seguridad con pimecrolimus en niños de meses de edad. Pimecrolimus (Eli-del®) está pendiente de registro por reconocimiento mutuo en todos los países de la Unión Europea.

Tratamientos alternativos

Antileucotrienos

En función de la relación entre asma y DA, y la reciente incorporación de los antileucotrienos para el tratamiento del asma, se ha sugerido un posible papel de estos fármacos en la DA. Se ha descrito el uso beneficioso de zafirlukast en un trabajo con un reducido número de pacientes sin un grupo control de placebo⁴⁴.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los monocitos de los pacientes afectados de DA tiene una actividad fosfodiesterasa IV aumentada. La inhibición de esta enzima produce un aumento de AMPC intracelular y normaliza, *in vitro*, dos de las propiedades esenciales de los atópicos: la hiperproducción de la IgE y la mayor liberación de histamina. Pacientes tratados con CP80,633, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa IV, aplicado tópicamente presentaban una mejoría significativa de su DA⁴⁵. No se han realizado estudios clínicos más amplios.

Interferon- γ

La administración de interferón- γ subcutáneo se asocia a una disminución de la eosinofilia presente en la DA y a una mejora clínica⁴⁶. Los niveles de IgE sérica se mantienen elevados⁴⁷. Sin embargo, los costes elevados y su efecto beneficioso solamente en una subpoblación de pacientes afectados de DA han frenado su uso en la práctica diaria.

Receptor soluble IL-4

El receptor soluble de la IL-4 (rsIL-4R) es el último tratamiento inmunomodulador propuesto para tratar la DA. El rsIL-4R competiría con el IL-4R de membrana para unirse a la IL-4. Esta inhibición de la IL-4 normalizaría la relación TH1/TH2 alterada en la DA⁴⁸.

Inmunoterapia

Inmunoterapia específica

El uso de la inmunoterapia (IT) específica como tratamiento de la dermatitis atópica es un viejo deseo de muchos pacientes que sufren la enfermedad y un proyecto ambicioso para muchos clínicos. Durante mucho tiempo ha sido considerada como poco convincente por los clínicos y las primeras normativas sobre la indica-

ción de la IT apuntaban: "no está indicada en enfermedades dermatológicas y formalmente contraindicada en DA severas".

Hasta hace unos años, una de las principales premisas en la indicación de tratamiento con IT: "Enfermedad causada por un aeroalergeno y mediada por IgE" aunque se sospechaba, no era fácilmente demostrable. Tras los estudios que avalan los métodos diagnósticos *in vivo* e *in vitro* de la responsabilidad etiológica en la DA de ácaros y pólenes principalmente, era previsible la aparición de numerosos estudios realizados con IT alérgico específica.

Sin embargo sólo existen 3 estudios randomizados doble ciego, controlados con placebo, realizados en DA. Todos ellos fueron realizados con extractos de ácaros, con resultados diversos. Dado su corto número los comentaremos a continuación.

El estudio realizado por Galli y colaboradores utiliza un extracto oral de ácaros y en este trabajo no se demuestra ningún beneficio estadísticamente significativo en el score de síntomas que los autores atribuyen a que la vía oral no es la más idónea para el tratamiento⁴⁹.

Glover y colaboradores utilizan un extracto inyectable absorbido en tiroxina y en la primera parte del estudio, tras 8 meses de tratamiento, no encuentran diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. En una segunda parte, los niños que habían recibido tratamiento fueron randomizados nuevamente para recibir una parte de ellos únicamente placebo, y en este subgrupo se encuentra un empeoramiento significativo tras 6 meses de tratamiento con placebo⁵⁰.

Por último, en un trabajo realizado en China, se utilizan dos extractos de ácaros, uno estandarizado y otro preparado por ellos mismos frente a placebo durante un año. Los scores clínicos mejoran en todos ellos, pero posiblemente más en los dos grupos activos. Este grupo no presenta método estadístico de valoración y sólo método gráfico de scores¹⁸.

Como vemos, estos estudios tienen resultados contradictorios que debemos sumar a los encontrados en estudios en abierto que intentan demostrar la eficacia y seguridad del tratamiento. Un reciente estudio de Mastrandrea y colaboradores utiliza inmunoterapia sublingual con varios antígenos, según las sensibilidades del paciente, y obtiene una mejoría evidente, con desaparición total de las lesiones en el 73 % de los pacientes tras tres años de IT. Todos los trabajos demuestran la seguridad de la terapia sin reacciones secundarias manifiestas⁵¹.

En conclusión, podemos decir que la IT específica con alérgico en el tratamiento de la DA no ha demostrado su eficacia hasta el momento, pero son necesarios más estudios para llegar a alguna conclusión. Es importante hacer constar que la IT para el tratamiento de la DA canina se está utilizando con resultados muy satisfactorios y se han realizado estudios controlados y con determinación de parámetros objetivos que hacen pensar en la eficacia real de esta terapia⁵².

Inmunoterapia con complejos inmunes

Machiels y colaboradores describieron en 1990 la eficacia en el tratamiento del asma bronquial de la inyección de complejos alérgico-anticuerpo en pacientes sensibilizados a *Dermatophagoides pteronissinus*.

Este tratamiento ha sido utilizado por Leroy y colaboradores para el tratamiento de la DA con sensibilización al mismo antígeno. En 1991 y 1992 publicaron los resultados de un estudio abierto en 10 pacientes adultos, tras uno y dos años respectivamente de tratamiento. Al final del segundo año de tratamiento el 62% de los pacientes estaban libres de síntomas y el resto habían mejorado hasta un 83%, observándose disminuciones significativas en los títulos de IgE específica^{53,54,55}.

En 1993, los mismos autores publican un estudio doble ciego randomizado con placebo en 23 pacientes, en el que los pacientes del grupo control pasan a los 4 meses al grupo activo. Este estudio, que se evalúa por una complicada escala de síntomas, muestra la eficacia tras un año de tratamiento, en la que 82% de los pacientes tienen una mejoría del 83% en el score de síntomas. El tratamiento fue seguro, ya que sólo 3 pacientes presentaron una reacción inflamatoria retardada en el lugar de la inyección y prurito generalizado 24 horas tras la misma⁵⁶.

Lamentablemente estos estudios no han tenido continuación, o al menos no se han reflejado en la literatura. Posiblemente la dificultad de obtención de los complejos antígeno-anticuerpo autólogos es la causa de su uso limitado. Indudablemente los resultados deben ser confirmados, pero ofrecían una esperanza terapéutica en esta patología.

Inmunoglobulinas

La administración de preparados de inmunoglobulina humana G (IgG) ha sido usada durante años para prevenir infecciones bacterianas o víricas en pacientes incapaces de producir esta inmunoglobulina.

Se hizo evidente que la IGG tenía propiedades anti-inflamatorias e inmunomoduladoras cuando se administraba a altas dosis, mucho mayores que las utilizadas en el tratamiento de inmunodeficiencias. En la actualidad y tras múltiples pautas se acepta que la dosis de 2 g/kg, en una o varias inyecciones cada 4 semanas, sería la dosis ideal en las situaciones clínicas referidas entre las que se encontrarían el asma, la rinitis o la dermatitis atópica^{57, 58}.

Pons-Guiraud en 1986 realizó el único estudio doble ciego de tratamiento con IgG a altas dosis en DA durante 3 meses, encontrando en los pacientes del grupo activo mejorías significativas en el 72,8% comparadas con mejorías sólo en el 36% del grupo control⁵⁹.

Tras este estudio se han publicado mejorías en la sintomatología de casos aislados: Kimata y colaboradores, 4 casos, Gelfand y colaboradores, 3 casos^{60,61}.

Recientemente, Wakim y colaboradores han publicado un estudio abierto de 5 pacientes con dermatitis atópica severa refractaria a tratamiento con corticoides. Los pacientes fueron tratados durante 7 meses con inyecciones mensuales, encontrando mejorías en la sintomatología y ligero descenso en la dosis diaria de corticoides, pero los mismos autores concluyen que no han encontrado esas drásticas mejorías de las que hablaba Kimata⁶². Por tanto, hacen falta más estudios que aclaren estas discrepancias y que concluyan si el tratamiento es efectivo o no en este tipo de patología.

Inmunización por mycobacterias

Desde la demostración por Shirakawa de la relación inversa entre enfermedad atópica y respuesta tuberculínica han aparecido varios trabajos experimentales en animales demostrando cómo la administración de *mycobacteria bovis* o *vaccae* previene o anula la respuesta alérgica. Recientemente Arkwright y David han publicado un estudio doble ciego randomizado en el que administran antígeno de *mycobacterium vaccae* en niños con DA moderada severa, encontrando un 48% de reducción en la superficie afecta en el grupo activo, frente a un 4% en el grupo control ($p < 0.001$) y una reducción en el score de severidad de 68% frente a un 18% en el grupo control ($p < 0.01$). Esta mejoría comienza al mes de la administración de la dosis de mycobacteria y aumenta hasta los límites reflejados anteriormente, a los 3 meses⁶³.

Este único estudio nos coloca ante nuevos interrogantes en la prevención de las enfermedades atópicas y el posible aumento en su prevalencia. ¿Deberíamos volver a vacunar a los niños con BCG? Esta pregunta necesita respuestas aun no muy bien aclaradas.

Fitoterapia

Medicina tradicional china

La medicina tradicional china utiliza una serie de hierbas como terapia alternativa en diversas enfermedades y también en DA, con resultados dudosos al menos, aunque algunos incluyen mejorías no bien documentadas.

Habitualmente, los estudios realizados con este tipo de medicina incluyen diferentes tipos de hierbas entre las que suelen encontrarse: *Potentilla chinensis*, *Tribulus terrestris*, *Rehmannia glutinosa*, *Lophatherum gracile*, *Clematis armandii*, *Ledebouriella saseloides*, *Dictamnus dasycarpus*, *Paeonia lactiflora*, *Schizonepeta tenuifolia* y *Glycyrrhiza glabrae*. Todas estas hierbas o combinaciones de las mismas se pueden administrar por vía oral, tópica o inyectable. Algunas de estas combinaciones de medicina tradicional china han recibido nombres específicos como pueden ser Shor-seiryu-to o Moku-boi-to, nombres basados en los principales efectos que ocasionan en el organismo. Así, Matsumoto y cols. han observado que Shor-seiryu-to inhibe la liberación de histamina y Moku-boi-to tiene un efecto supresor sobre los mediadores de la inflamación como la histamina o el LTC₄^{64, 65}.

Los trabajos realizados con esta terapia han intentado demostrar cuál es el mecanismo de acción de estas hierbas y relacionarlas en alguna forma con la patogenia de la DA por lo que dirigen su atención a la expresión de CD 23 en las células de estos pacientes. El CD23 ha sido implicado en la patogénesis de la DA, estando presente en dos formas: el tipo A, expresado sólo en células B, y el tipo B, que puede ser inducido por la interleukina 4, para ser expresado en gran variedad de células.

Se sabe que en los pacientes con DA existe una sobreexpresión del receptor de la IgE en monocitos, además de un incremento en la expresión del mismo (CD23) en la piel, lo cual puede ser debido a que los linfocitos de estos pacientes producen altos niveles de IL-4. Autores, como Latchman y cols., han observado que la combinación de estas hierbas chinas tiene un efecto inhibitorio de la expresión de CD23 en monocitos de sangre periférica, lo que podría ocasionar alguna mejoría en este tipo de pacientes⁶⁶.

X.J. Xu y cols. observaron que después de dos meses de tratamiento con este tipo de terapia en pacientes con DA el eritema se reducía en un 53%, así como la expresión del HLA-DR y el número de células CD25+, CD1+CD23+, RFD1+CD23+, RF27+CD23+ en piel lesionada, no observándose ningún cambio en el número de células con los mismos marcadores en piel no lesionada⁶⁷.

Sheenan y colaboradores, en varios trabajos en adultos y niños, encuentran mejorías en la extensión del eritema y del daño cutáneo realizando complicadas valoraciones. Los cambios con este tipo de hierbas fue del 51% frente a un 6% para el placebo en eritema, y del 63% frente al 6,2% para la superficie afecta⁶⁸.

A pesar del corto número de publicaciones sobre este tema, sí se han documentado efectos adversos producidos por este tipo de terapia, destacando entre los más frecuentes la hepatotoxicidad, hipersensibilidad y afectación renal. De igual forma varios autores han publicado el hallazgo de diversos contaminantes en este tipo de terapias entre los que se han podido encontrar metiltestosterona, dexametasona, indometacina, clordiacépoído, prednisolona, betametasona, diacepam, ácido mefenámico y otros, a los que podrían atribuirse los efectos terapéuticos de estas hierbas^{65, 68}.

Aromaterapia

Es importante no confundir los aceites vegetales con los aceites esenciales, ya que son productos con un uso y una función totalmente diferentes. Los aceites vegetales son los aceites grasos obtenidos por primera prensada en frío de las semillas o frutos de plantas oleaginosas. Por ejemplo, aceite de germen de maíz, aceite de almendra, aceite de oliva, etc. En cambio, el aceite esencial es un extracto natural de plantas aromáticas obtenido por destilación en corriente de vapor⁶⁹. En cuanto a su aspecto físico, los aceites esenciales son sustancias aromáticas muy volátiles. La mayoría tienen un aspecto claro y transparente y presentan una buena solubilidad en alcohol y en aceites vegetales. Su uso en cosmética se encuentra muy difundido y en la actualidad su utilización como terapéutica ha dado lugar a un compendio de tratamiento denominado "aromaterapia"^{70,71}.

La aromaterapia es una de las ramas más importantes de la medicina alternativa, que combina la acción de aceites esenciales olorosos junto con el masaje. A pesar de que su uso ha sido preconizado en enfermedades atópicas⁷² sólo existe un trabajo que podamos considerar en la literatura. Anderson realiza un estudio parcialmente randomizado y doble ciego, en niños con dermatitis atópica que recibieron masaje diario efectuado por sus madres y un masaje semanal por su terapeuta, durante 8 semanas, frente a un grupo control que recibía la misma terapia pero sin aceites esenciales.

Las madres elegían la composición preferida entre 36 aceites usados en aromaterapia. Los más elegidos fueron: Camomila germánica, Tomillo, Mirra, Lavanda y Litsea cubeba. Los resultados muestran una mejoría significativa en los niños que recibían terapia con o sin aceites pero sin diferencias significativas entre ambos grupos. Estos resultados evidencian que los síntomas se benefician sobre todo del contacto táctil madre-hijo, pero la adición de aceites no muestra beneficios sobre el masaje aislado. En este mismo estudio, tras un período de descanso y nuevo ciclo de terapia, la dermatitis empeora por una posible alergia de contacto a los aceites esenciales. Así pues, los beneficios del tratamiento a corto plazo deben ser cuestionados, dada la posibilidad de sensibilizaciones que empeorarían la DA⁷³.

Bibliografía

1. WOLLENBERG A, BIEBER T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205-13.
2. LEUNG DYM. Therapeutic perspectives in atopic dermatitis. *Allergy* 1999; 54: 39-42.
3. DARSOW U, VIELUF D, RING J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. Atopy Patch Test Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (2 Pt 1): 187-93.
4. NIGGEMANN B, REIBEL S, WAHN U. The atopy patch test (APT)- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-5.
5. Friedmann PS, Tan BB. Mite elimination-Clinical effect on eczema. *Allergy* 1998 (suppl 48): 97-100.
6. ABECK D, MEMPEL M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139: 13-6.
7. BÄCK O, SCHEYNIUS A, JOHANSON SGO. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 448-51.
8. HENZ BM, JABLONSKA S, VAN DE KERKHOF PCM, STINGL G, BLASZCZYK, VANDERVALK PGM et al. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999; 140: 685-88.
9. HÄGERMARK O, WAHLGREN CF. Itch in atopic dermatitis; the role of histamine and other mediators and the failure of antihistamine therapy. *Dermatol Therapy* 1996; 1: 75-82.
10. HEYER G, ULMER FJ, SCHMITZ J, HANDWERKER HO. Histamine-induced itch and alopecia (itchy skin) in atopic eczema patients and controls. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 348-52.
11. Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: s123-s125.
12. DIFFEY BL. Human exposure to ultraviolet light. *Semin Dermatol* 1990; 9(1): 2-10.
13. BREHLER R, HILDERBRAND A, LUGER T. Recent development in the treatment of atopic eczema. *Am Acad Dermatol* 1997; 36: 983-4.
14. SHEEHAN-DARE RA, GOODFIELD MJ, ROWELL NR. Topical psoralen photochemotherapy (PUVA) and superficial radiotherapy in the treatment of chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 1989; 121: 65-9.
15. KRUTMANN J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25(7): 552-8.
16. KOWALZICK L. UVA 1 for atopic dermatitis: medium dose superior to low dose. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(3): 548.

17. ABECK D, SCHMIDT T, FESQ H, STROM K, MEMPPEL M, BROCKOW K, RING J. Long-term efficacy of medium-dose UVA 1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2): 254-7.
18. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Non-pharmacological treatments in atopic dermatitis. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 81-92.
19. MORI A, SUKO M, NISHIZAKI Y, KAMINUMA O, MATSUZAKI O, ITO K, ETOH T, NAKAGAWA H, TSURUOKA N, OKUDAIRA H. Regulation of interleukin-5 production by peripheral blood mononuclear cells from atopic patients with FK506, cyclosporin A and glucocorticoid. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104(1): 32-5.
20. BOTTARI V, FREZZOLINI A, RUFFELLI M, PUDDU P, FONTANA L, DE PITA O. Cyclosporin A (CyA) reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999; 54(5): 507-10.
21. HARPER JI, AHMED I, BARCLY G, LACOUR M, HOEGER P, CORK MJ, FINLAY AY, WILSON NJE, GRAHAM-BROWN RAC, SOWDEN JM, BEARD AL, SUMNER MJ, BERTH-JONES J. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52-8.
22. SOWDEN JM, BERTH-JONES J, ROSS JS, MORTLEY RJ, MARKS R, FINLAY AY, SALEK MS, GRAHAM-BROWN RAC, ALLEN BR, CAMP RDR. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338: 137-40.
23. VAN JOOST T, HEULE F, KORSTANJE M, VAN DEN BROEK MJ, STENVELD HJ, VAN VLOTEN WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994; 130(5): 634-40.
24. FERRANDIZ C, HERNANZ JM, PUIG L, VANACLOCHA F. Documento de Consenso Español para el uso de Ciclosporina para microemulsión (Sandimmun Neoral®) en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2000; 91: 357-64.
25. GRANLUND H, ERKKO P, REITAMO S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998; 78: 40-3.
26. BERTH-JONES J, GRAHAM-BROWN RA, MARKS R, CAMP RD, ENGLISH JS, FREEMAN K, HOLDEN CA, ROGERS SC, OLIWIECKI S, FRIEDMANN PS, LEWIS-JONES MS, ARCHER CB, ADRIANS B, DOUGLAS WS, ALLEN BR. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136(1): 76-81.
27. MUNRO CS, LEVELL N, FRIEDMANN P, SHUSTER S. Low dose or intermittent cyclosporin maintains remission in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1992; 127 (suppl 40): 13-4.
28. DE RIE MA, MEINARDI MHM, BOS JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71(5): 452-4.
29. BEKERSKY I, FITZSIMMONS W, TANASE A, MAHER R, HODOSH E, LAWRENCE I. Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(Suppl): s17-27.
30. RUZICKA T, ASSMANN T, HOMEY B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium. *Arch Dermatol* 1999; 135: 574-80.
31. LETKO E, BHOL K, PINAR V, FOSTER CS, AHMED AR. Tacrolimus (FK 506): *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 179-90.
32. FLEISCHER AB. Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: s126-30.
33. REITAMO S, RISSANEN J, REMITZ A, GRANLUND H, ERKKO P, ELG P, AUTIO P, LAUERMA AL. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111(3): 396-8.
34. BOGUNIEWICZ M, FIEDLER VC, RAIMER S, LAWRENCE ID, LEUNG DYM, HANIFIN JM, PEDIATRIC TACROLIMUS STUDY GROUP. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment

- for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-44.
35. RUZICKA T, BIEBER T, SCHÖPF E, RUBINS A, DOBOZY A, BOS JD, JABLONSKA S, AHMED I, THESTRUP-PEDERSEN K, DANIEL F, FINZI A, REITAMO S, EUROPEAN TACROLIMUS MULTICENTER ATOPIC DERMATITIS STUDY GROUP. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337(12): 816-21.
 36. REITAMO S, WOLLENBERG A, SCHÖPF E, PERROT JL, MARKS R, RUZICKA T et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment Monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136(8): 999-1006.
 37. KANG S, LUCKY AW, PARISER D, LAWRENCE I, HANIFIN JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(Suppl): s58-64.
 38. PAUL C, GRAEBER M, STUETZ A. Ascomycins: promisig agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9: 69-77.
 39. PAUL C, HO VC. Ascomycins in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17(4): 256-259.
 40. VAN LEENT EJ, GRABER M, THURSTON M, WAGENAAR A, SPULS PI, BOS JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 34(7): 805-9.
 41. LUGER T, VAN LEENT EJM, GRAEBER M, HEDGECOCK S, THURSTON M, KANDRA A, BETH-JONES J, BJERKE J, CHRISTOPHERS E, KNOP J, KNULST AC, MORREN M, MORRIS A, REITAMO, S, ROED-PETERSEN J, SCHOEPF E, THESTRUP-PEDERSEN K, VAN DER VALK PGM, BOS JD. SDZ ASM 981: an emerging safe effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788-94.
 42. HARPER J, GREEN A, SCOTT G, GRUENDL E, DOROBEK B, CARNO M, BURTIN P. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781-7.
 43. MOLLISON KW, FEY TA, GAUVIN DM, KOLANO RM, SHEETS MP, SMITH ML, PONG M, NIKOLAOS M, NIKOLAIDIS NM, LANE BC, TREVILLYAN JM, CANNON J, MARSH K, CARTER GW, OR YS, CHEN YW, HSIEH GC, LULY JR. A macrolactam inhibitor of T helper type 1 and T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 1999; 112(5): 729-38.
 44. CARUCCI JA, WASHENIK K, WEINSTEIN A, SHUPACK J, COHEN DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134(7): 785-6.
 45. HANIFIN JM, CHAN SC, CHENG JB, TOFTE SJ, HENDERSON WR, KIRBY DS, WEINER ES. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107(1): 51-6.
 46. STEVENS SR, HANIFIN JM, HAMILTON T, TOFTE SJ, COOPER KD. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon-gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998; 138: 799-804.
 47. ELLIS CN, STEVENS SR, BLOK BK, TAYLOR RS, COOPER KD. Interferon- γ therapy reduces blood leukocyte levels in patients with atopic dermatitis: correlation with clinical improvement. *Clinical Immunology* 1999; 92(1): 49-55.
 48. SPERHAK K, NEUBER K, ENSSLE K, RING J. Effects of recombinant human soluble interleukin-4 receptor on interleukin-4/staphylococcal enterotoxin B-stimulated peripheral mononuclear cells from patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1998; 139: 784-90.
 49. GALLI E, CHINI L, NARDI S, BENINCORI N. Use of a specific oral hyposensitization therapy to dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopath* 1994; 22: 18-22.

50. GLOVER MT, ATHERTON DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 440-6.
51. MASTRANDREA F, SERIO G, MINELLI M, MINARDI A. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 54-62.
52. SONG M. Atopic dermatitis and domestic animals. *Rev Med Brux* 2000; 21: A251-4.
53. SAURAT H. Specific hyposensitization for atopic dermatitis: A new era? Editorial. *Dermatologica* 1991; 182: 71-72.
54. LEROY BP, LACHAPELLE JM, SOMVILLE MM, JACQUEMIN MG, SAINT-REMY JMR. Injection of allergen-antibody complexes is an effective treatment of atopic dermatitis. *Dermatologica* 1991; 182: 98-106.
55. LEROY BP, LACHAPELLE JM, JACQUEMIN MG, SAINT-REMY JMR. Treatment of atopic dermatitis by allergen-antibody complexes: Long-term clinical results and evolution of IgE antibodies. *Dermatology* 1992; 184: 271-4.
56. LEROY BP, BODEN G, LACHAPELLE JM, JACQUEMIN MG, SAINT-REMY JMR. A novel therapy for atopic dermatitis with alergen-antibody complexes: A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 232-9.
57. HARADA K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 805-10.
58. RABINOVITCH N, GELFAND EW, LEUNG DYM. The role of immunoglobulin therapy in allergic diseases. *Allergy* 1999; 54: 662-8.
59. HOARE C, LI WAN PO A, WILLIAMS H. Systemic immunomodulatory treatments in atopic dermatitis. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 93-104.
60. KIMATA H. High dose gammaglobulin treatment for atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1994, 70:335-6.
61. GELFAND EW, LANDWEHR LP, ESTERL B, MAZER B. Intravenous immune globulin: an alternative therapy in steroid-dependent allergic diseases. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 (Suppl 1): 61-6.
62. WAKIM M, ALAZARD M, YAJIMA A, SPEIGTS D, SAXON A, STIEHM ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 153-8.
63. ARKWRIGHT PD, DAVID TJ. Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate to severe disease. *JACI* 2001; 107: 531-4.
64. KOO J, ARAIN S. Traditional Chinese medicine for the treatment of dermatologic disorders. *Arch Dermatol* 1998; 134(11): 1388-93.
65. HOARE C, LI WAN PO A, WILLIAMS H. Complementary therapies in atopic dermatitis. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 105-7.
66. LATCHMAN Y, BANERJEE P, POULTER LW, RUSTIN M, BROSTOFF J. Association of immunological changes with clinical efficacy in atopic dermatitis patients treated with traditional chinese herbal therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 243-9.
67. XU XJ, BANERJEE P, RUSTIN MH, POULTER LW. Modulation by Chinese herbal therapy of immune mechanisms in the skin of patients atopic eczema. *Br J Dermatol* 1997; 136(1): 54-9.
68. SHEEHAN MP, STEVENS H, OSTLERE LS, ATHERTON DJ, BROSTOFF J, RUSTIN MH. Follow-up of adult patients with atopic eczema treated with Chinese herbal therapy for 1 year. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20(2): 136-40.
69. PRICE S. Using essential oils in professional practice, *Complement Ther Nurs Midwifery* 1998; 4: 144-7.
70. LIS-BALCHIN. Essential oils and aromatherapy: their modern role in healing. *J R Soc Health* 1997; 117: 324-9.

71. LIS- BALCHIN M. Possible health and safety problems in the use of novel plant essential oils and extracts in aromatherapy. *J R Soc Health* 1999; 119: 240-3.
72. WORM M, HENZ BM. Novel unconventional therapeutic approaches to atopic eczema. *Dermatology* 2000; 201: 191-5.
73. ANDERSON C, LIS-BALCHIN M, KIRK-SMITH M. Evaluation of massage with essential oils on childhood atopic eczema. *Phytither Res* 2000; 14: 452-6.