

Guía de cuidados básicos y tratamientos tópicos en la Dermatitis atópica

Documento de consenso del Comité de Alergia Cutánea de la SEAIC

Anna Sala Cunill, Milagros Lázaro.

Manuel Barceló, Alvaro Daschner, Susana Echechipía, M^a Mar Garcés, Pilar Iriarte, Ignacio Jáuregui, M^a Dolores Quiñones, Beatriz Veleiro, Olga Villarreal, Marta Ferrer, del Comité de Alergia Cutánea de la SEAIC

Introducción

La dermatitis atópica es una enfermedad recurrente y crónica de la piel que se caracteriza inicialmente por una piel seca y por ser muy pruriginosa. Suele debutar en edades tempranas de la vida ¹.

La dermatitis atópica afecta el 20% de la población infantil en las ciudades industrializadas ². La prevalencia es más elevada en estas zonas que en las rurales. Afecta mucho a la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares.

La dermatitis atópica se caracteriza por una alteración en la barrera epitelial, una inflamación cutánea y una desregulación inmunológica con una frecuente colonización de *Staphylococcus*. Es habitualmente el primer paso de la llamada marcha atópica, con el desarrollo subsecuente de asma, rinitis y alergia alimentaria ³.

Para poder realizar un correcto tratamiento de la dermatitis, es fundamental entender la etiopatogenia implicada en la dermatitis atópica. A continuación se destacan, de una forma resumida, sus alteraciones principales:

La **fisiopatología** de la DA es **multifactorial y poligénica**. Recientemente, se ha descrito uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de dermatitis atópica, la **mutación del gen de la filagrina** ⁴, que codifica una de las proteínas más importantes para la barrera epitelial, la filagrina, que se encuentra en la epidermis.

La epidermis, particularmente la capa córnea de la piel, es la primera línea de defensa del organismo y de su medioambiente. La capa córnea minimiza la pérdida de agua del cuerpo y nos protege contra los efectos nocivos medioambientales. Esta capa es el final de un proceso bien diferenciado, en el que

los queratinocitos de la capa basal de la epidermis progresan para formar la capa espinosa y granular y posteriormente la capa córnea, rica en lípidos intracelulares.

La capa córnea es pues una matriz rica en lípidos, y donde la filagrina es su proteína principal. El papel de la filagrina se ha descrito últimamente. Se produce por su precursor, la profilagrina, cuyo gen se localiza en el cromosoma 1q21⁵. La profilagrina se expresa en los queratinocitos altamente diferenciados y es el principal constituyente de los gránulos de queratohialina del estrato granuloso. La profilagrina consiste en múltiples filagrinas adheridas entre sí por uniones de calcio⁵.

Durante la fase final de diferenciación de los queratinocitos, la profilagrina es desfosforilada y se escinde, liberando monómeros de filagrina funcional, los cuales contribuyen a la integridad de la capa córnea, ordenando y estabilizando los tonofilamentos de queratina⁶. El pH ácido de la piel es clave para muchas funciones de la capa córnea: por su efecto antimicrobiano, para la funcionalidad de los enzimas implicados en el metabolismo de las ceramidas y por la diferenciación de la capa córnea. La hidratación de la piel también depende de los llamados factores naturales de hidratación (FNH), los cuales actúan como una barrera osmótica que se opone a la deshidratación. Están constituidos por aminoácidos libres (40%), ácido pirrolidocarboxílico (12%), lactatos (12%), urea (7%), sales minerales, azúcares, y otros compuestos orgánicos en menores proporciones⁷.

Los mecanismos fisiopatológicos de la DA son muy complejos e incluyen varios factores aparte de una alteración en la barrera estructural, como es una **desregulación inmunológica** y una alteración en la microbiota cutánea.

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa contribuyen en la fisiopatología de la DA. En la **inmunidad innata** participan tres componentes⁸: la barrera física (que incluye la capa córnea y las uniones intercelulares), los componentes celulares (mastocitos, neutrófilos, células presentadores de antígeno (CPA) y queratinocitos) y los elementos secretores (citocinas, péptidos antimicrobianos)⁸.

También hay una **alteración en la inmunidad adaptativa**. Al parecer, en los pacientes con DA, una exposición inicial a alérgenos (fase de sensibilización) induce una respuesta Th2 celular que se magnifica en las siguientes exposiciones. Se produce un aumento de IL(Interleucina)-4, IL-5 y IL-13 con un aumento de IgE.

Además la disrupción de la barrera epitelial facilita a las CPA (células de Langerhans) capturar a los alérgenos. Asimismo, los queratinocitos liberan adyuvantes que activan y maduran a las CPA afectando su capacidad directa de polarizar la respuesta inmunológica ⁵. Esto produce un microambiente cutáneo inflamatorio que entorpecería aún más la producción de filagrina y de otras proteínas que intervienen en la conservación de la barrera cutánea.

Otras moléculas importantes en la función de barrera del estrato córneo son los lípidos, cuya síntesis ocurre dentro de los queratinocitos. Son almacenados en los cuerpos de Odland, cuyo contenido es secretado en los espacios intercelulares de la capa córnea. Los lípidos del estrato córneo contienen fosfolípidos, colesterol, glucosilceramidas y esfingomielinas en ácidos grasos libres y ceramidas. Las ceramidas derivan de la hidrólisis de las esfingomielinas por acción de la enzima esfingomielinasa; se disponen de forma laminar en los espacios intercornecitarios y esta disposición, más que su estructura química, determina también la función de barrera. Así, al igual que ocurre con la filagrina, una deficiencia en las ceramidas también alteraría la función de barrera ⁶.

La **alteración en la microbiota cutánea**, que consiste en el número de bacterias comensales y patógenas, podría ser crítica en el desarrollo de la DA. Más de un 90% de los pacientes con DA están colonizados a nivel cutáneo por *S. aureus* en comparación con el 5% de los pacientes sanos ⁷. La gravedad de la dermatitis se correlaciona con la colonización y con la presencia de superantígenos producidos por *S. aureus*. En la superficie cutánea normal hay péptidos antimicrobianos ⁹. En la DA, si hay una disminución de la filagrina, se produce una disminución de los péptidos antimicrobianos, con el consiguiente crecimiento de *S. aureus*. Además, un incremento del pH en el estrato córneo de los pacientes con DA conduce a un aumento de adhesión del *S. aureus*, de forma independiente a la concentración de filagrina de la epidermis ⁹.

De cualquier forma, todavía existen alteraciones inmunológicas que quedan por entender en el mecanismo fisiopatológico de la DA.

Teniendo en cuenta la fisiopatología de la dermatitis atópica explicada anteriormente, es lógico pensar que el tratamiento va a ser complejo y que va a ir

dirigido a reestructurar la barrera epitelial, la deshidratación y el pH y evitar la sobreinfección y la presentación de alérgenos .

No existe actualmente un tratamiento curativo para la DA. No obstante, se dispone de una serie de medidas que ayudan a atenuar la enfermedad y permiten a los pacientes mejorar su calidad de vida. A continuación, se detallan los tratamientos y cuidados básicos tópicos considerados más importantes en la DA.

Para realizar el mejor cuidado básico, es fundamental tener en cuenta el estado de la piel, y conocer los distintos vehículos de emolientes que existen para poder adecuar el mejor tratamiento en función del estado evolutivo de la DA¹⁰ . Los emolientes más utilizados en la DA en función de los diferentes estados de la piel se resumen en la **Tabla 1**.

Un **emoliente o hidratante** es un producto que favorece la retención de agua en la piel y la mantiene hidratada. Existen muchos productos hidratantes en el mercado en distintas formas: cremas, lociones, ungüentos.... La consistencia de los emolientes varía según su composición. Todos son eficaces en cuanto a su poder de hidratación, pero se debe usar cada uno en función del estado de la piel, por lo que es importante una evaluación previa del estado de la piel para escoger el mejor emoliente para hidratarla.

Las formas principales de emolientes usadas en el tratamiento de la DA son¹⁰:

- **Loción:** es una disolución de polvo en agua. Está indicada en las lesiones exudativas y subagudas y en las DA del cuero cabelludo.
- **Aceite:** es una solución lipídica presentada como líquido. Se puede usar en el agua del baño o aplicar directamente sobre la piel húmeda después del baño. En este caso se va a formar una capa blanquecina que se absorberá fácilmente.
- **Crema:** es la mezcla de sustancias grasas disueltas en agua con consistencia densa. Se utiliza en lesiones subagudas y crónicas. No se recomiendan aplicar en lesiones húmedas.

- **Pomadas y ungüentos:** mezcla de agua y grasa con mayor proporción de agua (pomada) o de grasas (ungüento). Indicadas para zonas de piel liquenificadas y muy secas, o en zonas de piel gruesa como las plantas, palmas, codos y rodillas.

Los tres estados principales de la piel en la DA son:

- **Estado agudo:** Eritema, edema, vesiculación y exudación cutánea. En esta fase se usarán preferentemente **preparaciones líquidas** en forma de fomentos o baños para proporcionar un **efecto astringente** (desección de los exudados) como se detalla en la **tabla 1**, con la finalidad de secar las lesiones.

- **Estado subagudo:** Eritema, vesiculación mínima y no hay exudación. En esta fase se pueden usar las **lociones** y también las **cremas**.

- **Estado crónico:** Escamas, liquenificación (lesión consecutiva al rascado intenso y crónico sobre un área determinada corporal caracterizada por una placa engrosada, por proliferación de queratinocitos, de bordes eritematosos y centro nacarado escamoso con acentuación de los pliegues cutáneos y pigmentación) y xerosis importante. En esta fase se usarán las **cremas, pomadas o ungüentos**.

Tabla 1. Tratamiento según estado de la piel

Fase aguda (eritema, edema, vesiculación y exudación)	Fase subaguda (eritema y vesiculación mínima)	Fase crónica (liquenificación, xerosis intensa y escamas)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si lesiones exudativas: Fomentos o baños astringentes con solución acuosa de permanganato potásico al 1:10000 o solución de zinc, cobre y sílice ▪ Hidratación en forma de loción ▪ En caso de precisar corticoides tópicos dar de baja potencia y en loción 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidratación en forma de cremas o lociones ▪ En caso de precisar corticoides tópicos usar de mediana potencia y en forma de crema ▪ Inmunomoduladores tópicos en crema 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidratación cutánea en forma de cremas o pomadas ▪ Realizar vendajes húmedos con suero fisiológico y añadir corticoides para aumentar el efecto antiinflamatorio. En zonas liquenificadas intensificar las curas oclusivas ▪ En caso de precisar corticoides tópicos dar en pomada o ungüento ▪ Inmunomoduladores tópicos en crema o pomada ▪ Añadir urea como queratolítico en zonas con mucha liquenificación y escamas ▪ Plantear añadir preparaciones con alquitrán en zonas muy secas o liquenificadas
En todos los estadios realizar los cuidados básicos generales descritos en la tabla 2 para la DA		

Además de tener en cuenta el estado de la piel y el vehículo de los emolientes tendremos que tener en cuenta unos cuidados básicos y tratamientos tópicos básicos para poder controlar a los pacientes con DA (**Tabla 2**):

Tabla 2. Resumen de tratamientos básicos tópicos y medidas generales para la DA

Resumen de tratamientos básicos tópicos para la DA*
Hidratación cutánea con tratamientos emolientes
Aplicar emolientes, libres de conservantes y fragancias (SYNDETS), teniendo en cuenta el estado de la piel. Actualmente disponibles emolientes ricos en ceramidas (Dersura®, Zarzenda®)
Hidratación cutánea con baños con agua templada
<ul style="list-style-type: none"> ▪ De unos 5-10 minutos con agua templada (30-33º) ▪ Evitar esponja ▪ Evitar uso de detergentes ▪ Limpiar con aceite con pH ácido o neutro (SYNDETS) o con jabones suaves (Glicerina 50% con agua de rosas®) ▪ Añadir avena coloidal (Avena Isdin Baño Coloidal®, o media-una taza de harina de maíz (Maicena®), Exomega baño de avena®).
Baños con lejía para disminuir la sobreinfección bacteriana
Media taza de lejía en 180 litros de agua, 2 veces/semana
Baños o fomentos para lesiones exudativas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solución acuosa de permanganato potásico (fórmula magistral) 1:10000, 2-3 veces/día con compresas mojadas durante unos 20 minutos hasta que se sequen las lesiones ▪ Solución de sulfato de zinc, cobre y sílice: fórmula comercial Septomida®, disolver 1 sobre en 1 litro de agua. 1-2 aplicaciones/día hasta que se sequen las lesiones.
Vendajes húmedos
Envoltorios con vendajes húmedos con suero fisiológico en DA crónicas y refractarias. Se pueden combinar con corticoides tópicos para aumentar la acción local antiinflamatoria en zonas con mucha liquenificación. Protegen del rascado.
Preparaciones con alquitrán
Cremas o pomadas con coaltar al 0,5-5% para eccema crónico o en zonas muy liquenificadas (no en zonas agudas, evitar exposición solar mínimo 24h)
Tratamientos tópicos antipruriginosos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naltrexona crema al 1%. En algunos casos de prurito refractario puede ser útil naltrexona oral. ▪ Polidodecanol/urea incluida en las formulaciones de los emolientes ▪ Evitar el uso de antihistamínicos tópicos, son altamente sensibilizantes. En caso de mucho prurito se recomiendan antihistamínicos orales.
Tratamientos tópicos antisépticos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crema con mupirocina en las lesiones sobreinfectadas por <i>S. aureus</i> ▪ Si la afectación es generalizada: cloxacilina durante 5-7 días (amoxicilina-ác. clavulánico o cefuroxima como alternativas) ▪ En áreas con altos niveles de <i>S. aureus</i> resistentes a penicilinas, se recomienda clindamicina o trimetoprim-sulfametoxazol ▪ Si hay sobreinfección por Dermatofitos: tratar con ketoconazol crema 1aplicación/12h y si hay afectación en el cuero cabelludo en forma de gel 1aplicación 2 veces/semana dejando actuar 3-5 minutos. Si hay afectación ungueal: ciclopirox-olamina 1aplicación/12-24h hasta la resolución.
Recomendaciones básicas para la DA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evitar temperaturas ambientales elevadas ▪ Humedad ambiental del 50% o más ▪ Ropa de algodón (evitar sintéticos, lana, ...) ▪ Cortarse las uñas ▪ Duchas y baños con geles o aceites sin jabón, ni detergente, ni conservantes ▪ Secarse con toalla de algodón, con golpes secos e hidratarse rápidamente ▪ Evitar irritantes ▪ Apoyo psicológico (controlar el estrés)
Tratamientos novedosos tópicos para DA (antiinflamatorios, disponibles en fórmulas magistrales)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crema con <i>Vitreoscilla filiformis</i> al 5% ▪ Crema con inhibidores de la fosfodiesterasa-4

Tratamientos básicos tópicos para la DA :

Hidratación cutánea (Baños y emolientes):

Hidratación con baños de agua templada (30-33º) de como mínimo 5-10 minutos al día. En los baños se deben evitar los detergentes, y el uso de esponja. El objetivo del baño es limpiar la piel, eliminar costras, relajar al paciente, disminuir el prurito y facilitar la aplicación de fármacos. Se recomienda gel de ducha en forma de aceite con pH ácido o neutro para proteger la capa de ácidos grasos de la piel, por lo que los SYNDETS (del inglés “synthetic detergents”), que son detergentes neutros o ácidos son los más recomendados, ya que preservan el pH de la piel y producen menor irritación de la capa córnea, conservando los ácidos grasos (por ejemplo, Lipikar Syndet® de Roche, Syndet Gel pH5® de Eucerin, Ureadin syndet líquido® de Isdin). También se pueden usar jabones con detergentes muy suaves como son la Glicerina del 50% con agua de rosas® o el Avenamit Loción® en las zonas de más sudoración, ya que tienen un pH neutro y protegen la capa grasa de la piel. Añadir sustancias como avena coloidal en la bañera tiene un efecto antipruriginoso¹¹, disponible tanto en polvos para disolver en la bañera (Avena Isdin Baño Coloidal®, o de media-una taza de harina de maíz como Maicena®), como en aceite (Exomega baño de avena®).

Es importante secar con una toalla de algodón, con toques suaves, sin rascar y proceder a la aplicación inmediata de emolientes, en menos de 3 minutos. En función del estado de la piel, se usarán unas u otras, tal y como se muestra en la **Tabla 1**. Se tienen que evitar fragancias y conservantes, ya que pueden ser irritantes, por lo que los SYNDETS (productos neutros o ligeramente ácidos, sin fragancias) son muy adecuados.

Existen nuevos emolientes con acción barrera ricos en ceramidas, sustancias que pueden mejorar la función de barrera de la piel y reducir así la gravedad de la DA. Las cremas ricas en ceramidas y lípidos (Dersura®, Zarzenda®, Epiceram®, ésta última sólo comercializada en USA) han demostrado su beneficio en ensayos clínicos como tratamiento en la DA leve-moderada¹². También están apareciendo emolientes ricos en sustancias que aumentan la síntesis de filagrina,

que pueden ser muy útiles en la DA. Así, en pacientes con DA se recomiendan emolientes ricos en ácidos grasos esenciales, omega 3 y ceramidas (por ejemplo, Isdin Crema de avena con ceramidas®, Leti AT-4®, Avene trixera crema®, Atopic crema con ácidos grasos y licocalcón de Eucerin®, Balneum Intensive de Almirall®, ...).

En el caso de xerosis importante, se recomienda la aplicación de ungüentos en forma oclusiva, para retener más la hidratación y mejorar el brote. Hay algunos pacientes que pueden no tolerar las oclusiones por irritación secundaria debida al sudor.

Baños con lejía

Un estudio aleatorizado controlado con placebo, demostró que los baños con lejía (media taza de lejía en 180 litros de agua) 2 veces a la semana, tenía una importante disminución significativa ($p=0,004$) de la gravedad de la DA y de la sobreinfección bacteriana comparada con el placebo ¹³. Además es una técnica fácil y barata por lo que se puede considerar como primera línea de tratamiento.

Antisépticos

En caso de sobreinfección bacteriana con *S. aureus*, muy habitual en estos pacientes, se recomienda tratamiento tópico con mupirocina. Hay un estudio aleatorizado en pacientes con DA con baños con lejía (2 veces a la semana) y aplicación tópica con mupirocina (5 días al mes) comparado con placebo y que ofrecía una disminución significativa ($p=0,0005$) de la gravedad de la DA comparada con el grupo placebo ¹³.

En el caso de una sobreinfección importante, con gran afectación cutánea, se recomiendan antibióticos orales. La cloxacilina se recomienda como primera línea de tratamiento durante unos 5-7 días en función de evolución, aunque la amoxicilina-clavulánico o la cefuroxima también ofrecen una cobertura importante¹⁴. En el caso de altos niveles de *S. aureus* resistente a penicilinas, se recomienda clindamicina o trimetoprim-sulfametoxazol ¹⁵.

También pueden ser frecuente las infecciones por dermatofitos (el más habitual *Pityrosporum ovale*), sobre todo en zonas seboreicas como el cuero cabelludo, cara y cuello¹⁶. El tratamiento en estos casos es ketoconazol tópico en

crema (1 aplicación cada 12 horas hasta la resolución del cuadro) y en gel si la afectación es en el cuero cabelludo (1 aplicación dos veces a la semana, dejando actuar 3-5 minutos hasta la resolución del cuadro)¹⁶. Si la afectación es extensa, se puede plantear el tratamiento sistémico con ketoconazol. En caso de afectación ungueal, un estudio demostró beneficio con ciclopirox-olamina 1 aplicación cada 12-24 horas hasta conseguir la regeneración ungueal¹⁷. A veces, sobre todo en niños, se pueden producir infecciones extensas con *Molluscum contagiosum*.

Preparaciones con alquitrán

Aunque se ha usado durante muchos años, no existen estudios aleatorizados controlados con placebo con preparaciones con alquitrán^{18, 19}. De todas formas, dado que tienen menos efectos secundarios que los corticoides y que actualmente se han desarrollado preparados que se toleran mejor, ya que no huelen tanto y tiñen menos, puede ser eficaz usar cremas o pomadas con coaltar (alquitrán mineral) del 0,5 al 5 % para el eccema crónico o en zonas muy liquenificadas²⁰. No se recomienda en zonas donde hay inflamación aguda, ya que puede ser más irritante. Se recomienda administrar por la noche y retirarlo por la mañana con el baño.

Evitar la exposición solar como mínimo 24 horas después de la aplicación del tratamiento, ya que el alquitrán es fotosensibilizante. Se puede complementar bien con los corticoides.

Se puede usar también como gel de baño (añadiéndolo en el agua, con efecto antipruriginoso) y en forma de champús del 0,5 al 3% cuando la DA afecta al cuero cabelludo, 1-2 veces a la semana¹⁶.

Compresas húmedas para lesiones exudativas

Cuando las lesiones son exudativas, para secarlas se recomiendan fomentos o baños astringentes con solución acuosa de permanganato potásico (fórmula magistral) 1:10.000, preparar entre 20 y 100 sobres, cada sobre contiene 0,1 g de permanganato potásico que se diluye en un litro de agua. Se aplicará 2 o 3 veces al día con compresas mojadas durante unos 20 minutos, hasta que la lesión exudativa se seque. También se pueden usar soluciones con sulfato de zinc, cobre y sílice (fórmula comercial Septomida®, disolver 1 sobre en 1 litro de agua) 1-2

aplicaciones al día hasta que se sequen las lesiones. Otro preparado comercial, Cytelium®, se utiliza como astringente para zonas localizadas y puede aplicarse directamente en la gasa que cubrirá la lesión activa. Durante el periodo exudativo se recomienda evitar cremas o fomentos ya que no se absorben y pueden empeorar las lesiones ^{16, 21}.

Vendajes húmedos

Los vendajes húmedos con suero fisiológico son útiles en la DA con lesiones crónicas y refractarias ²². No debe realizarse un sobreuso de los vendajes húmedos, ya que pueden producir maceración y foliculitis cutánea. Se puede usar en combinación con corticoides tópicos para aumentar la acción local en DA refractarias con mucha liquenificación. Los envoltorios con vendajes húmedos sirven además para proteger la barrera cutánea del rascado y de las lesiones de excoriación ²³.

Urea

Facilita la descamación. Ejerce un efecto reductor y también antipruriginoso. Su potencia es inferior a la del ácido salicílico. Se emplea a concentraciones que oscilan entre el 3-30% (por ejemplo, Balneum intensive de Almirall® con un 5% de urea, Eucerin piel seca crema 5% urea®, ...). Puede ser irritativa en muchos de los pacientes con DA, aunque también puede ser útil en la xerosis importante; se ha descrito que puede aumentar la síntesis de colágeno y la expresión de filagrina in vitro ¹⁶.

Crema Antipruriginosa

Polidodecanol

Es un alcohol graso etoxilado con propiedades anestésicas locales que se incluye en la formulación de los preparados hidratantes y emolientes para combatir el prurito de la piel atópica (por ejemplo, Balneum crema plus de Almirall®, Nutratopic Isdin®, Leti AT4®, ...).

Naltrexona en crema

En un estudio comparado con placebo, la aplicación de crema con naltrexona al 1% (un antagonista del receptor de opioide μ) durante 2 semanas, demostró un control mejor y más rápido del prurito comparado con el placebo, con diferencias significativas ($p < 0,05$)²⁴. También se ha utilizado por vía oral en casos de prurito muy importante.

Antihistamínicos (AH)

En la dermatitis atópica, la histamina puede actuar como inductora del prurito no sólo a través de los receptores H1, sino también de los H3 y H4, y los efectos antiinflamatorios de los antihistamínicos sobre citosinas inductoras de prurito (como la IL-31) podrían tener su papel²⁵. Así, se ha estudiado la adición de fexofenadina a los corticoides tópicos, o la cetirizina utilizada a dosis muy por encima de las indicadas en la ficha técnica²⁶.

En todo caso, recomendar los AH de 1ª generación más que los de 2ª generación en base a sus propiedades sedantes no parece estar justificado, porque está demostrado que los AH clásicos *reducen* y fragmentan el sueño nocturno, afectan negativamente al rendimiento escolar y laboral, y se han implicado en accidentes de tráfico y en muertes por sobredosis accidentales o intencionadas en niños y adolescentes²⁷.

No se recomienda el uso de AH tópicos en la DA ya que son altamente sensibilizantes²⁸.

Nuevos tratamientos tópicos

Crema con *Vitreoscilla filiformis* al 5%

El extracto de *Vitreoscilla filiformis* (Vf), una bacteria fotosintética, puede proporcionar una nueva opción de tratamiento tópico para la dermatitis atópica, con buena tolerancia y pocos efectos adversos (leve quemazón unos minutos después de la administración)²⁹. Un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparaba la crema de Vf al 5% con vehículo simple dos veces al día durante 4

semanas con una crema con sólo el vehículo, encontró diferencias significativas ($p < 0,05$), con mejoría importante de la DA en el SCORAD, en el prurito, en la pérdida de sueño y en la colonización por *S. aureus* en el grupo de pacientes que habían recibido la crema con Vf³⁰. Por todo ello, podría ser un tratamiento a tener en cuenta en los pacientes con DA.

Crema con inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (FDE4)

La fosfodiesterasa-4 (FDE4) aumenta la producción de prostaglandinas proinflamatorias, así como de IL-4. La FDE4 se expresa en los queratinocitos y en los fibroblastos. Los pacientes con DA presentan una mayor actividad de la FDE4 dentro de sus leucocitos, queratinocitos y fibroblastos. Los inhibidores exógenos de la FDE4, tales como CP80,633 y cipamfilina, representan un nuevo enfoque terapéutico para la DA. Aunque un estudio encontró que la eficacia de cipamfilina es menor que la 17-butilato hidrocortisona, la cipamfilina y el CP80,633 redujeron significativamente la gravedad de la DA en comparación con una crema con vehículo solamente y crema de vaselina, respectivamente, en dos estudios doble ciego, controlados con placebo³¹. Aunque faltan más estudios para confirmar su utilidad, la crema con inhibidores de la FDE4 abre nuevas perspectivas terapéuticas en la DA.

Crema con Vitamina B 12

La vitamina B12 inhibe la producción de citocinas inflamatorias derivadas de células T y por lo tanto representa una terapia potencial nueva para la DA. En un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo de fase III, la vitamina B12 tópica, aplicada 2 veces al día durante 8 semanas en las zonas afectadas, demostró ser eficaz para reducir la extensión y la gravedad de la DA, sin efectos adversos y con muy buena tolerabilidad³². Otro estudio probó la eficacia de un gel con liposomas y cobalamina, demostrando una mejor absorción con menos sensibilidad y con claros beneficios en los pacientes con DA³³. Estos resultados también han sido comprobados en niños³⁴. Aunque se necesitan más estudios para apoyar estos resultados, podría recomendarse el uso de crema con vitamina B12 al 0,07%, 2 veces al día, como alternativa o para disminuir la dosis de corticoides tópicos.

Recomendaciones básicas

Temperatura ambiental y humedad ambiental

Es importante evitar temperaturas ambientales elevadas, el calor y la sequedad ambientales, ya que aumentan la irritación y el prurito. La situación ideal es una temperatura inferior a 20º C con una humedad ambiental del 50%, y asegurar una correcta aireación. El mejor tipo de calefacción es el basado en el uso de radiadores de agua. Las calefacciones con aire caliente son un factor agravante aunque se pueden añadir humidificadores para compensar la sequedad. Deben evitarse los humidificadores de bomba porque favorecen la colonización de hongos¹⁶.

Ropa

Elegir preferentemente ropa de algodón y evitar todo lo que sea áspero y tejidos sintéticos que acentúen la irritación¹⁶.

Buena higiene corporal

Realizar duchas y baños tal y como se ha indicado anteriormente. Al realizar deportes, es útil secar rápidamente el sudor que es un irritante, y ducharse sin detergentes, con gel o aceite de baño sin jabón justo después de la práctica deportiva, aplicando emolientes inmediatamente después de la ducha. También es importante cortarse bien las uñas para evitar el rascado y la sobreinfección cutánea¹⁶. Los deportes acuáticos suelen ser mejor tolerados que los que producen una intensa sudoración o que requieren un equipaje muy pesado. Los baños en agua del mar suelen tolerarse mejor que en piscina, ya que el cloro puede conllevar a un aumento de la sequedad cutánea y prurito¹⁶.

Evitar irritantes

Evitar irritantes como jabón, conservantes, desinfectantes, fragancias...

Evitar los aeroalérgenos a los que se esté sensibilizado, ya que a través de la piel pueden, a la larga, provocar síntomas.

En caso de precisar fotoprotectores solares, se aconseja utilizar los menos irritantes. Con o sin fotoprotectores, una exposición solar larga puede conllevar a la pérdida de hidratación ¹⁶.

Apoyo psicológico

Dado que la dermatitis atópica puede afectar mucho a la calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares, se recomienda en casos refractarios o moderados-graves la posibilidad de ofrecer apoyo psicológico ³⁵, así como todo tipo de medidas encaminadas a controlar el estrés, que es un agravante comprobado de la DA ³⁶.

Terapias tópicas antiinflamatorias para la DA con corticoides y inhibidores de la calcineurina

Las dos clases de fármacos más importantes con propiedades antiinflamatorias para el tratamiento tópico de la DA son:

- Corticosteroides tópicos (CST)
- Inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT)

Corticosteroides tópicos

Los CST son el tratamiento farmacológico de primera línea para la DA. Poseen una elevada potencia antiinflamatoria, si bien sus propiedades farmacológicas son cualitativamente semejantes a los compuestos de uso sistémico. Poseen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, además de una acción antiproliferativa y vasoconstrictora³⁷. El mecanismo de la actividad antiinflamatoria de los CST no se conoce en su totalidad; suprimen varios componentes de la vía inflamatoria, incluyendo la liberación de citocinas inflamatorias, y actúan sobre varias células del sistema inmunológico, desde los linfocitos T, los monocitos y macrófagos a las células dendríticas y sus precursores ³⁸. Difunden a través de las membranas celulares e interaccionan con los

receptores celulares de las células dérmicas.

De forma orientativa, se establecen 4 grupos de potencia decreciente: potencia muy alta (IV), potencia alta (III), potencia moderada (II) y potencia baja(I), como se muestra en la **Tabla 3**. La potencia del CST se determina por la vasoconstricción³⁹ que produce, midiendo el grado y la duración del blanqueamiento cutáneo tras su aplicación.

En general, hay acuerdo en los preparados de CST que se incluyen en los grupos de potencia muy alta y de potencia baja; sin embargo, según la fuente que se consulte, los preparados incluidos en los grupos de potencia media y alta, pueden variar.

Tabla 3. Clasificación de los corticoides según su potencia y el vehículo disponible (modificada de Martindale¹⁰)

Potencia muy alta (IV)	Preparados comerciales
Clobetasol propionato 0,05% (crema, pomada, loción)	<i>Clobex[®], Clovate[®], Decloban[®]</i>
Diflucortolona valerato 0,3% (pomada, ungüento)	<i>Claral fuerte[®]</i>
Fluocinolona acetónido 0,2% (crema, solución)	<i>Synalar forte[®]</i>
Halcinónido 0,1% (crema)	<i>Halog crema[®]</i>
Potencia alta (III)	
Beclometasona dipropionato 0,025% (crema, pomada, ungüento, emulsión)	<i>Menaderm simple[®]</i>
Betametasona dipropionato 0,05% (crema, pomada)	<i>Diproderm[®]</i>
Betametasona valerato 0,5-0,1% (crema, pomada, solución, gel)	<i>Betnovate[®], Celestoderm V[®]</i>
Budesonida 0,025% (crema, pomada)	<i>Demotest[®]</i>
Desoximetasona 0,25% (crema, pomada)	<i>Flubason[®]</i>
Diflucortolona valerato 0,1% (crema, pomada, ungüento)	<i>Claral[®]</i>
Fluocinolona acetónido 0,025% (crema, solución, gel)	<i>Abrasone[®], Gelidina[®], Flusolgen[®], Synalar[®]</i>

Fluticasona propionato 0,005 y 0,05% (crema)	<i>Drolasona[®], Propionato de fluticasona Allen[®]</i>
Hidrocortisona butirato 0,1% (crema)	<i>Ceneo[®]</i>
Metilprednisolona aceponato 0,1% (crema, pomada, ungüento, emulsión, loción)	<i>Adventan[®], Lexxema[®]</i>
Triamcinolona acetónido 0,1% (crema)	<i>Positon (en asociación)[®], Interderm (en asociación)[®]</i>
Potencia media (II)	
Clobetasona butirato 0,05% (crema)	<i>Emovate[®]</i>
Fluocinolona acetónido 0,01% (crema)	<i>Synalar gamma[®]</i>
Fluocortolona hexanoato 0,25% (crema)	<i>Ultralam M[®]</i>
Hidrocortisona aceponato 0,127% (crema, pomada)	<i>Suniderma[®]</i>
Hidrocortisona buteprato 0,1% (crema, pomada)	<i>Ceneo[®], Nutrasona[®], Isdinium[®]</i>
Mometasona furoato 0,1% (crema, pomada, ungüento, solución)	<i>Elocom[®]</i>
Prednicarbato 0,25% (crema, pomada, ungüento, solución)	<i>Batmen[®], Peitel[®]</i>
Potencia baja (I)	
Fluocortina 0,75% (crema, pomada)	<i>Vaspit[®]</i>
Hidrocortisona acetato 0,1-2,5% (crema, pomada, loción)	<i>Dermosa[®], Lactisona[®], Hidrocisdin[®]</i>

L

a

eficacia del tratamiento con CST depende de factores como la potencia, que obedece a la modificación específica de la molécula del CST, junto con concentración del principio activo. Así, la hidrocortisona acetato 1% es un CST de potencia baja, mientras que la hidrocortisona butirato 0,1% es un CST potente. Hay que añadir que la forma galénica del fármaco facilita la penetración del mismo y por tanto influye en su eficacia. La correcta aplicación, la dosis suficiente, el uso de oclusión o no, el estado previo de la piel (cuando la piel ha perdido sus propiedades de barrera es más permeable a la penetración de los CS) y el lugar anatómico de aplicación determinan la absorción de los CST y debe considerarse a la hora de elegir un fármaco en concreto, tal y como se muestra en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Absorción de corticoides tópicos según la zona de aplicación⁴⁶.

Lugar de aplicación	Absorción
Antebrazo (cara anterior)	1
Antebrazo (cara posterior)	1,1
Bóveda plantar	0,14
Tobillo	0,42
Palma	0,83
Dorso de la mano	1,7
Cuero cabelludo	3,5
Hueco axilar	3,6
Frente	6
Ángulo mandibular	13
Escroto	42

A continuación se detallan las recomendaciones para el uso de corticoides tópicos para la DA, resumidos en la **tabla 5**.

Selección del CST para la DA

La elección CST adecuado para el tratamiento de la DA puede resultar compleja ya que el número de estudios clínicos que comparen dos o más preparados son limitados ^{19, 40}.

Para reducir la exposición a los CST, tradicionalmente se aplican de forma intermitente sobre las lesiones, para el control de las exacerbaciones propias de la DA, teniendo en cuenta su gravedad.

Por otro lado, antes de realizar la prescripción de este tratamiento, deben considerarse los factores que influyen en su eficacia y en la aparición de efectos secundarios. Así, se recomienda aplicar un CST de potencia baja o media en la cara y áreas genitales; pueden aplicarse otros CST con mayor potencia en el resto del cuerpo ⁴¹. Como recomendación general en los niños, se aplican CST de potencia baja en cualquier área. Las áreas con liquenificación requieren la aplicación de CST más potentes y durante periodos más largos.

El vehículo en el que está disponible un CST puede modificar su potencia y es apropiado considerar este aspecto para la selección adecuada del preparado,

según el área anatómica de aplicación, la edad del paciente y la gravedad de la DA^{42, 43}. Las preparaciones en forma de pomada proporcionan una cobertura y penetración más uniforme que las cremas que, sin embargo, se aplican con mayor facilidad⁴⁰. Por otro lado, es importante tener en cuenta las preferencias del paciente por una u otra formulación, y así facilitar la cumplimentación del tratamiento⁴⁴.

Frecuencia de aplicación

En general, los estudios sobre la frecuencia de la aplicación de los CS tópicos en la DA son de corta duración y presentan deficiencias metodológicas. A pesar de esto, como pauta aceptada en la actualidad, se recomienda una aplicación al día, y valorar el incremento de la frecuencia de la aplicación, si no se consigue la mejoría de la DA. En una revisión sistemática del tratamiento de la DA concluyen que la aplicación dos veces al día no es más eficaz que una sola aplicación¹⁹. Los nuevos CST (mometasona furoato, fluticasona propionato y metilprednisolona aceponato) han sido diseñados y han demostrado su eficacia con una aplicación diaria⁴⁵.

A pesar de todo, hay autores que optan por aplicar el CST dos veces al día inicialmente y reducir la frecuencia de aplicación una vez comience la mejoría.

Desde el punto de vista farmacológico, después de su aplicación tópica, los CS constituyen un reservorio cutáneo, lo que permite que sea eficaz la aplicación única diaria e incluso con intervalos mayores⁴⁶.

Duración del tratamiento

Los CS tópicos se aplican durante 3 a 5 días hasta conseguir el control de la DA y hasta 2 semanas en la DA moderada y grave⁴⁷. El síntoma clave para evaluar la respuesta al tratamiento es el prurito y es el que marca el inicio de la reducción de la aplicación del CST⁴⁸.

Como resumen de los puntos anteriores, podemos plantear varias opciones de tratamiento ya que los hábitos de prescripción varían entre los diferentes clínicos^{37,41} a pesar de las recomendaciones sobre la frecuencia, cantidad y

duración del tratamiento con CST procedentes de los datos de los ensayos clínicos^{19, 49}.

Opciones de tratamiento

- Comenzar aplicando una preparación de CST potente para inducir la remisión de la exacerbación, seguido por una reducción en la potencia de CS aplicado cuando se consiga el control de la DA, y después aplicar este tratamiento cuando lo requiera la actividad de la enfermedad.
- Usar un CST potente durante un periodo corto y después sólo emolientes hasta la siguiente recaída
- Utilizar un corticoide menos potente de forma más prolongada

Cómo aplicar los CST

Los CST deben aplicarse sobre la piel hidratada. Pueden utilizarse junto a los emolientes, pero se recomienda aplicar el CS en las áreas inflamadas de la piel, alrededor de 15 minutos antes de un emoliente en forma de pomada⁴⁰; si éste emoliente es una crema, debería aplicarse antes del CS⁴⁸

El emplear una cantidad adecuada de CS ayuda a reducir la aparición de efectos secundarios. Disponemos de la *finger-tip unit*⁵⁰, como se muestra en la **figura 2**, que se considera un método validado para la aplicación de CST de forma segura. Una unidad corresponde a la cantidad del preparado que se aplica en la primera falange del dedo índice de un adulto (1/2 gramo aproximadamente) y que puede extenderse en un área equivalente a ambas manos de un adulto (2% de la superficie corporal).



Figura 2. Forma correcta de aplicar el corticosteroide (*Finger-tip unit*)

Vendajes oclusivos

La utilización de corticoides tópicos en forma de vendajes húmedos sería una opción terapéutica en casos recalcitrantes ⁵¹. Los vendajes húmedos actúan como una barrera oclusiva que facilita la penetración del CST en la piel, incrementando la cantidad de medicación liberada a las áreas afectadas ^{52,53}.

En general se utiliza el fármaco diluido al 10% con emolientes (pomada, crema o vaselina) directamente sobre la piel y se ocluye con 2 capas de vendajes (primera húmeda y segunda seca).

Se recomiendan una vez al día durante una media de 7 días (2-14 días) en niños con DA refractaria o grave ⁵¹. La aplicación de estos vendajes con CS tópicos diluidos es más eficaz en estos niños con DA que cuando se aplican sólo emolientes en vendaje húmedo ⁵³. Igualmente ha demostrado su eficacia en pacientes adultos ⁵⁴.

Es de gran importancia la explicación correcta de este tipo de tratamiento y su aplicación por personal de enfermería con entrenamiento en el uso de vendajes húmedos en la DA ⁵⁴.

Corticosteroides en la profilaxis de la DA o tratamiento proactivo

Algunos estudios sugieren el efecto beneficioso de la aplicación de CST para evitar las exacerbaciones de la DA. La aplicación de fluticasona 2 veces a la semana

(crema 0.05% o pomada 0.005%) junto a los emolientes reduce de forma significativa el riesgo de recaída en la DA en niños y pacientes adultos. Este efecto beneficioso también se describe con la aplicación de metilprednisolona 2 veces a la semana (crema 0.1%), además de los emolientes, que consigue reducir de forma significativa el riesgo de recaída y mejora el estado del paciente de forma global ⁴⁰.

Así, la aplicación de un CS potente de forma intermitente y prolongada en el mantenimiento de la DA (2 días consecutivos por semana), además de la aplicación diaria de emolientes, puede reducir la frecuencia de los brotes, comparado con el uso sólo de emolientes ⁵⁵.

Corticosteroides tópicos en la DA y embarazo

Se recomienda aplicar sólo CS de potencia baja o intermedia, ya que se ha observado una asociación entre la aplicación de CST potentes y una reducción del crecimiento fetal ⁵⁶.

Efectos adversos

Los CS tópicos se han usado en la práctica clínica desde 1962, aunque no hay muchos datos de sus efectos adversos más allá de los observados durante algunas semanas de tratamiento. Sin embargo se acepta que cuando se aplican a largo plazo a las dosis recomendadas son seguros, con efectos secundarios infrecuentes, sobre todo cuando se utilizan preparaciones de potencia baja o intermedia ⁴⁰.

En varios estudios se encuentran cambios en la concentración de cortisol sérico o en la respuesta a la estimulación suprarrenal después del tratamiento con CST a largo plazo, pero la aplicación durante periodos cortos de CS de cualquier potencia no produce una supresión clínicamente importante o estadísticamente significativa de la función suprarrenal. En un estudio en niños tratados con CST de potencia baja durante varios años no se encontró supresión suprarrenal comparada con un grupo control. Por otro lado los estudios que sugieren algún grado de supresión cuando se emplean CST potentes no estaban diseñados para conocer la cantidad o duración del tratamiento que produce este efecto ^{57, 58}.

Otros efectos adversos que pueden aparecer con los CST incluyen la aparición de irritación en el lugar de la aplicación, hipertrichosis, estrías cutáneas, telangiectasias (zona de las mejillas), acné, foliculitis, infección bacteriana, atrofia cutánea, dermatitis de contacto y glaucoma.

Los efectos secundarios de los CST son una preocupación común de los padres o cuidadores de los niños con DA (fobia esteroidea o corticofobia). Esto influye de forma negativa en la adherencia al tratamiento e incluso se aportan cifras de alrededor de un 25% de pacientes que evitan el tratamiento por este motivo ^{59, 44}.

Efectos secundarios de los vendajes oclusivos con corticoides tópicos

Cuando se aplican en periodos de hasta 14 días en los niños, se ha observado una bioactividad sistémica de los CST pasajera. Este riesgo disminuye si se reduce la cantidad de CS, aplicándolo una vez al día o a mayor dilución ⁶⁰.

Se deben evitar en los niños peripuberales por el riesgo de aparición de estrías.

También pueden aparecer efectos secundarios como foliculitis, lesiones refractarias en las zonas no cubiertas, impétigo e infecciones herpéticas, aunque se consideran poco frecuentes ⁵¹.

Tabla 5. Recomendaciones y puntos clave para el uso de corticosteroides tópicos en la DA

Recomendaciones y puntos clave para el uso de corticosteroides tópicos	
-	Los CST son fármacos antiinflamatorios fundamentales en la fase aguda de la DA y que presentan un efecto significativo en la mejoría de las lesiones cutáneas comparadas con placebo
-	Los posibles efectos adversos en general son leves y temporales
-	Los CST recomendados serán los que presentan una mejor relación riesgo/beneficio aplicándolos de forma correcta (finger-tip unit) y valorando la potencia de cada uno de ellos en función de la gravedad y de la zona a tratar
-	Aplicar un CST de potencia baja en cara y cuello excepto si se aplica en periodos cortos (3-5días) que pueden aplicarse de potencia media en caso de exacerbaciones graves
-	Aplicar un CST de potencia moderada o potentes durante periodos cortos (7-14 días) en exacerbaciones de áreas vulnerables como axilas o ingles
-	En la DA grave o refractaria la eficacia de los CST puede aumentar utilizando vendajes húmedos con CST diluidos , una vez al día durante unos 7 días, siendo un tratamiento relativamente seguro tanto en niños como en adultos
-	Evitar su uso en niños menores de 6 meses
-	En embarazadas usar CS de potencia baja

- Deben aplicarse **una vez al día**, excepto en los casos más graves que pueden aumentarse a dos veces al día
- El **tratamiento “proactivo”** (aplicación del CST 2 veces/semana) puede mejorar el seguimiento a largo plazo y reducir las exacerbaciones

Inhibidores de la calcineurina tópicos

Tacrolimus (derivado de *Streptomyces tsuku-baensis*) y pimecrolimus (derivado de *Streptomyces hygroscopicus*) pertenecen a una nueva clase de inmunomoduladores tópicos/inmunosupresores conocidos como inhibidores de la calcineurina ⁴⁸. Ambos fármacos se unen e inhiben la acción de esta proteína que está implicada en la activación de las células T, inhibiendo la producción de citocinas que participan en la inflamación de la DA.

Su eficacia se ha demostrado frente a placebo en ensayos clínicos de corta y larga duración ^{61, 62, 63, 64}. Están indicados como tratamiento de segunda línea de la DA no controlada con los CST, cuando hay un riesgo importante de efectos adversos por su aplicación o cuando están contraindicados ⁴⁸.

Tacrolimus tópico está disponible en pomada al 0,03% y 0,1% (Protopic® pomada 0,03% y 0,1%) y pimecrolimus tópico en crema al 1% (Elidel® crema 1% y Rizan® crema 1%). Tacrolimus al 0,1% está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos, mientras que pimecrolimus 1% y tacrolimus 0,03% están aprobados para el tratamiento de niños de más de 2 años ⁶⁵ y en adultos ⁶⁶. No se recomienda la aplicación en los niños menores de 2 años aunque se ha revisado la seguridad y tolerancia de pimecrolimus al 1% en niños de 3-23 meses, durante 2 años y no se han encontrado casos de malignidad ni de signos de inmunosupresión ⁶⁷.

La potencia antiinflamatoria de la pomada de tacrolimus al 0,1% es similar a la de los CST de potencia intermedia ⁶⁸ mientras que los últimos son claramente más activos que pimecrolimus crema al 1% ⁶⁹. En dos revisiones sistemáticas sobre la potencia de tacrolimus tópico ⁷⁰ se concluye que tacrolimus 0.03% y 0.1% es superior a la hidrocortisona acetato 1% o al pimecrolimus 1%, información similar a la que aportaba otra revisión anterior ⁷¹.

En la **tabla 6** se detallan sus indicaciones, efectos secundarios y formas de aplicación.

Indicaciones y formas de aplicación

Tacrolimus. En niños, comenzar con una aplicación al 0,03% , 2 veces al día, durante un máximo de 3 semanas. Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a 1 vez al día hasta la desaparición de la lesión. En los pacientes adultos, debe emplearse tacrolimus 0,1% (según la ficha técnica del producto) desde el comienzo del brote de las lesiones hasta que estas desaparecen ^{72,73}. La aplicación de emolientes debe espaciarse al menos media hora, para que no se interfiera con la absorción del fármaco.

Como tratamiento proactivo, la aplicación del tacrolimus pomada es eficaz y segura hasta 1 año para reducir el número de exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes adultos y los niños ⁷⁴. Puede utilizarse una pauta de mantenimiento con tacrolimus 2 días consecutivos por semana para prevenir las exacerbaciones ^{75, 76}. Sin embargo, los CS tópicos (fluticasona propionato) pueden ser más eficaces en la prevención de las reagudizaciones de la DA que el tacrolimus, aunque se necesitan más estudios antes de realizar recomendaciones en uno u otro sentido ⁷⁷.

Pimecrolimus 1%. En los pacientes con DA leve a moderada, utilizado 2 veces al día, reduce el picor y el eritema (a las 48 h de iniciar el tratamiento). Si se aplica tras los primeros signos de recurrencia, puede reducir las exacerbaciones y la cantidad de CS tópicos usados ⁷⁸. La aplicación de pimecrolimus 1% a largo plazo también consigue un efecto preventivo de las reagudizaciones y mantiene la mejoría de la DA conseguida inicialmente; los pacientes presentan sólo lesiones residuales mínimas, en un periodo de 2 años ^{65, 16}.

No se dispone de mucha información respecto a la aplicación combinada de CS tópicos e ICT. Herbert y cols ⁷⁹ estudiaron el uso de desoximetasona 0,25% y tacrolimus 0,1%, 2 veces al día, frente al tacrolimus y placebo, 2 veces al día, en más de 80 adultos con DA. La terapia combinada fue estadísticamente más eficaz y presentó efectos secundarios similares a los otros grupos. De forma adicional, el

prurito y el escozor asociados a la aplicación de tacrolimus fueron lógicamente menores en el grupo con terapia combinada.

Los ICT aplicados con vendajes oclusivos podrían representar una alternativa a la aplicación de CST, siempre y cuando los datos de su absorción sistémica confirmaran que no alcanzan niveles de inmunosupresión ⁸⁰.

Efectos secundarios

Tanto tacrolimus como pimecrolimus presentan un buen perfil de seguridad ⁸¹. El efecto secundario más frecuente es una sensación de quemazón después de su aplicación. En este sentido, un estudio comparativo en niños con tacrolimus 0,03% y pimecrolimus 1% ⁸² mostró una mejor tolerancia local al pimecrolimus 1%. A diferencia de los CST, no producen adelgazamiento de la piel, lo que se debe considerar cuando la zona a tratar sea especialmente sensible como la cara o pliegues de flexión.

Durante el tratamiento con ICT, se han observado infecciones víricas generalizadas como *eczema herpeticum* o *eczema molluscatum* ^{83, 84} si bien no se ha demostrado un incremento de su frecuencia en diferentes estudios, o sólo de manera transitoria ^{65, 83, 83}.

En el año 2005, la FDA emitió una alerta respecto a la potencial relación entre estos agentes farmacológicos y el cáncer (sobre todo linfoma y cáncer cutáneo) basada en resultados de estudios animales, en informes de casos, y en el conocimiento de su mecanismo de acción ^{85,86}. Se necesitan datos a largo plazo sobre la posible carcinogénesis, aunque no hay pruebas de una relación causal en el momento actual ⁶⁹.

Tabla 6 . Recomendaciones de los inhibidores de la calcineurina para el tratamiento de la DA (modificado de Ringo y cols⁴⁸)

Resumen de las recomendaciones de los ICT para el tratamiento de la DA

Son eficaces comparados con el placebo en el tratamiento de la DA a corto y largo plazo

Están especialmente indicados en **zonas de piel sensibles** (cara, pliegues, anogenital,...)

Tacrolimus 0,03% y **pimecrolimus 0,1%** se aplican como segunda línea de tratamiento en **niños mayores de 2 años y adultos** con DA leve-moderada. **Tacrolimus 0,1%** sólo está indicado en los **adultos con DA moderada o grave**.

Tacrolimus, ha sido eficaz como **tratamiento proactivo** (aplicado dos días consecutivos a la semana).

Se recomienda **protección solar eficaz** en los pacientes en tratamiento con ICT

No se ha estudiado su efecto usados con **vendajes oclusivos**, por lo que **no se recomienda** su uso

Fototerapia

Consiste en la aplicación natural o artificial de rayos ultravioleta de banda estrecha, que tiene un efecto antiinflamatorio y por tanto mejoran las lesiones de la DA¹⁶.

La exposición al sol debe hacerse con los cuidados conocidos en adultos y niños mayores de 2 años. Se recomienda que sea por la tarde, durante poco tiempo e ir aumentando de forma progresiva.

La fototerapia artificial en unidades especializadas (el problema principal es la escasa disponibilidad de este tratamiento) estaría indicada antes de utilizar fármacos más agresivos como los inmunosupresores o inmunomoduladores sistémicos. Se administra 3 veces a la semana, a días alternos, durante 1 o 2 minutos por sesión y durante un máximo de 3 meses¹⁶.

Para finalizar, en **la Tabla 7**, se resumen de forma esquemática los tratamientos a aplicar según la gravedad de la DA y en función de la edad.

Tabla 7. Esquema terapéutico según la gravedad de la DA

Formas leves	Formas moderadas	Formas graves
<p>Corticoides tópicos de potencia baja-media (usar vehículo apropiado en función del estado de la piel y de la zona a tratar)</p> <p>Pimecrolimus tópico 1% (Elidel® crema 1% y Rizan® crema 1%) en niños ≥2 años y adultos</p>	<p>Corticoides tópicos de potencia baja-media (usar vehículo apropiado en función del estado de la piel y de la zona a tratar)</p> <p>Pimecrolimus tópico 1% (Elidel® crema 1% y Rizan® crema 1%) en niños ≥2 años y adultos</p> <p>Tacrolimus tópico 0,03% (Protopic® pomada 0,03%) en niños ≥2 años y adultos</p> <p>Antihistamínicos orales</p> <p>Antibióticos tópicos u orales</p> <p>Fototerapia</p>	<p>Corticoides tópicos de potencia media-alta (usar vehículo apropiado en función del estado de la piel y de la zona a tratar) y en zonas muy liquinificadas usar potencia alta-muy alta</p> <p>Tacrolimus tópico 0,03% (Protopic® pomada 0,03%) en niños ≥2 años y Tacrolimus tópico 0,1% (Protopic® pomada 0,1%) en adultos</p> <p>Antihistamínicos orales</p> <p>Antibióticos tópicos u orales</p> <p>Fototerapia</p> <p>Valorar añadir corticoides orales, u otros inmunosupresores</p>
<p>En todos los estadios realizar los cuidados básicos generales descritos en la tabla 2 para la DA</p>		

Conclusiones

El tratamiento de la dermatitis atópica puede ser un reto para cualquier médico especialista. Aunque hay múltiples nuevas opciones capaces de controlar a la mayoría de pacientes con DA, sigue existiendo algunos casos graves de control difícil. Las terapias innovadoras que reconstruyen los defectos de barrera, protegen contra la sobreinfección bacteriana y restauran el equilibrio inmunológico, podrían servir para mejorar la calidad de vida de los pacientes y la gravedad de la DA.

Bibliografía

1. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005; **352**(22): 2314-24.
2. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; **124**(6): 1251-8 e23.
3. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011; **3**(2): 67-73.
4. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011; **365**(14): 1315-27.
5. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; **131**(2): 280-91.
6. Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update. *Semin Cutan Med Surg*. 2012; **31**(3 Suppl): S3-5.
7. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; **358**(14): 1483-94.
8. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol*. 2009; **129**(1): 14-30.
9. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; **126**(6): 1184-90 e3.
10. Martindale. In: Pharma Editores. Guía completa de consulta farmacoterapéutica; 2008.
11. Gutman AB, Kligman AM, Sciacca J, James WD. Soak and smear: a standard technique revisited. *Arch Dermatol*. 2005; **141**(12): 1556-9.
12. Chamlin SL, Frieden IJ, Fowler A, Williams M, Kao J, Sheu M, et al. Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2001; **137**(8): 1110-2.
13. Huang JT, Abrams M, Tloughan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009; **123**(5): e808-14.
14. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DY. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; **108**(4): 651-2.
15. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin Infect Dis*. 2011; **52**(1): 99-114.
16. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, Lebovidge J, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; **131**(2): 295-9 e27.
17. Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, Schafer U, Nilles M, Hort W, et al. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream--results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; **19**(3): 153-8.

18. Slutsky JB, Clark RA, Remedios AA, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2010; **9**(10): 1258-64.
19. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000; **4**(37): 1-191.
20. Thami G, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2002; **27**(2): 99-103.
21. Martín Mateos MA. Ergon, Ed. Guía de Tratamiento de la dermatitis atópica en el niño; 2011.
22. Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Folster-Holst R, Ring J, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis--a vehicle-controlled trial. *Dermatology*. 2002; **204**(1): 56-9.
23. Pei AY, Chan HH, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2001; **18**(4): 343-8.
24. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Rufli T, Buchner S, Bigliardi-Qi M. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol*. 2007; **56**(6): 979-88.
25. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *The World Allergy Organization journal*. 2008; **1**(9): 145-55.
26. Murota H, Katayama I. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011; **11**(5): 428-37.
27. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010; **65**(4): 459-66.
28. Shelley WB, Shelley ED, Talanin NY. Self-potentiating allergic contact dermatitis caused by doxepin hydrochloride cream. *J Am Acad Dermatol*. 1996; **34**(1): 143-4.
29. Gueniche A, Hennino A, Goujon C, Dahel K, Bastien P, Martin R, et al. Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by *Vitreoscilla filiformis* bacterial extract. *Eur J Dermatol*. 2006; **16**(4): 380-4.
30. La Colla L, Mangano A, Mangano A, Albertin A. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Does this make a real difference? *Br J Dermatol*. 2009; **161**(2): 477-8; author reply 8-9.
31. Baumer W, Hoppmann J, Rundfeldt C, Kietzmann M. Highly selective phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of allergic skin diseases and psoriasis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2007; **6**(1): 17-26.
32. Stucker M, Pieck C, Stoerb C, Niedner R, Hartung J, Altmeyer P. Topical vitamin B12--a new therapeutic approach in atopic dermatitis--evaluation of efficacy and tolerability in a randomized placebo-controlled multicentre clinical trial. *Br J Dermatol*. 2004; **150**(5): 977-83.
33. Jung SH, Cho YS, Jun SS, Koo JS, Cheon HG, Shin BC. Topical application of liposomal cobalamin hydrogel for atopic dermatitis therapy. *Pharmazie*. 2011; **66**(6): 430-5.
34. Januchowski R. Evaluation of topical vitamin B(12) for the treatment of childhood eczema. *J Altern Complement Med*. 2009; **15**(4): 387-9.

35. Warschburger P, Buchholz HT, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? *Br J Dermatol*. 2004; **150**(2): 304-11.
36. Montoro J, Mullol J, Jauregui I, Davila I, Ferrer M, Bartra J, et al. Stress and allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; **19 Suppl 1**: 40-7.
37. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2003; **21**(3): 193-200.
38. Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; **53**(1 Suppl 1): S17-25.
39. Barry BW, Woodford R. Comparative bio-availability and activity of proprietary topical corticosteroid preparations: vasoconstrictor assays on thirty-one ointments. *The British journal of dermatology*. 1975; **93**(5): 563-71.
40. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2011; **7 Suppl 1**: S4.
41. McHenry PM, Williams HC, Bingham EA. Management of atopic eczema. Joint Workshop of the British Association of Dermatologists and the Research Unit of the Royal College of Physicians of London. *BMJ*. 1995; **310**(6983): 843-7.
42. Tadicherla S, Ross K, Shenefelt PD, Fenske NA. Topical corticosteroids in dermatology. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2009; **8**(12): 1093-105.
43. Malzfeldt E, Lehmann P, Goerz G, Lippold BC. Influence of drug solubility in the vehicle on clinical efficacy of ointments. *Archives of dermatological research*. 1989; **281**(3): 193-7.
44. Morley KW, Dinulos JG. Update on topical glucocorticoid use in children. *Current opinion in pediatrics*. 2012; **24**(1): 121-8.
45. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ*. 2007; **334**(7606): 1272.
46. Boada J. Farmacología humana. In: Masson E, editor. *Farmacología dermatológica*. Elsevier Masson ed; 2008.
47. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clinical and experimental dermatology*. 2012; **37 Suppl 1**: 7-12.
48. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012; **26**(8): 1045-60.
49. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 2007; **156**(2): 203-21.
50. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clinical and experimental dermatology*. 1991; **16**(6): 444-7.
51. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Gimenez JC. Atopic dermatitis: update and proposed management algorithm. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2013; **104**(1): 4-16.
52. Goodyear HM, Spowart K, Harper JI. 'Wet-wrap' dressings for the treatment of atopic eczema in children. *The British journal of dermatology*. 1991; **125**(6): 604.

53. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *The British journal of dermatology*. 2006; **154**(4): 579-85.
54. Oranje AP, Devillers AC, Kunz B, Jones SL, DeRaeve L, Van Gysel D, et al. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2006; **20**(10): 1277-86.
55. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003; **326**(7403): 1367.
56. Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, Gabbud JP, Lipozencic J, Karpati S, et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *The British journal of dermatology*. 2011; **165**(5): 943-52.
57. Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. Adrenal function following topical steroid treatment in children with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 1995; **132**(6): 950-5.
58. Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2000; **105**(4 Pt 1): 794-9.
59. Anderson PC, Dinulos JG. Atopic dermatitis and alternative management strategies. *Current opinion in pediatrics*. 2009; **21**(1): 131-8.
60. Devillers AC, Oranje AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatric dermatology*. 2012; **29**(1): 24-7.
61. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group*. *The New England journal of medicine*. 1997; **337**(12): 816-21.
62. 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. *Archives of dermatology*. 1998; **134**(7): 805-9.
63. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *The European Tacrolimus Ointment Study Group*. *Archives of dermatology*. 2000; **136**(8): 999-1006.
64. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology*. 2002; **205**(3): 271-7.
65. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002; **110**(1 Pt 1): e2.
66. Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 2001; **144**(4): 781-7.
67. Paul C, Cork M, Rossi AB, Papp KA, Barbier N, de Prost Y. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics*. 2006; **117**(1): e118-28.

68. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002; **109**(3): 547-55.
69. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of dermatological treatment*. 2010; **21**(3): 144-56.
70. Yan J, Chen SL, Wang XL, Zhou W, Wang FS. Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. *Pediatric dermatology*. 2008; **25**(1): 117-20.
71. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005; **330**(7490): 516.
72. Torrelo A. [Topical tacrolimus in atopic dermatitis in children]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2008; **99 Suppl 2**: 14-8.
73. Ortiz de Frutos FJ. [Atopic dermatitis and tacrolimus in adults]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2008; **99 Suppl 2**: 8-13.
74. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008; **63**(6): 742-50.
75. Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *The British journal of dermatology*. 2011; **164**(2): 387-95.
76. Williams HC. Preventing eczema flares with topical corticosteroids or tacrolimus: which is best? *The British journal of dermatology*. 2011; **164**(2): 231-3.
77. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2011; **164**(2): 415-28.
78. Eichenfield LF, Thaci D, de Prost Y, Puig L, Paul C. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology*. 2007; **215 Suppl 1**: 3-17.
79. Hebert AA, Koo J, Fowler J, Berman B, Rosenberg C, Levitt J. Desoximetasone 0.25% and tacrolimus 0.1% ointments versus tacrolimus alone in the treatment of atopic dermatitis. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner*. 2006; **78**(5): 357-63.
80. Braham SJ, Pugashetti R, Koo J, Maibach HI. Occlusive therapy in atopic dermatitis: overview. *The Journal of dermatological treatment*. 2010; **21**(2): 62-72.
81. Shainhouse T, Eichenfield LF. Long-term safety of tacrolimus ointment in children treated for atopic dermatitis. *Expert opinion on drug safety*. 2003; **2**(5): 457-65.
82. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarratt M, Pariser D, Stewart D, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate

atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2004; **51**(4): 515-25.

83. Lubbe J. [Practice experience with topical calcineurin inhibitors]. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2003; **54**(5): 432-9.

84. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. European journal of dermatology : EJD. 2004; **14**(1): 73-4.

85. Alert for healthcare professionals: pimecrolimus [cited 2005 May 9, 2005]; Rockville:[Available from:

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/elidelHCP.htm>.

86. Alert for healthcare professionals: tacrolimus. 2005 [cited 2005 May 9, 2005]; Rockville:[Available from:

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/elidelHCP.htm>