

¿DE QUE HABLAMOS CUANDO HABLAMOS DE DERMATITIS ATÓPICA EN ATENCIÓN PRIMARIA?

Dra. María José Veleiro Tenreiro. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud del Ventorrillo, A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Gallego de Salud.

Francisco Javier Maestro Saavedra. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud del Elviña, A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Gallego de Salud.

DEFINICIÓN

La dermatitis atópica (DA) ^(1,2,3) es una **enfermedad inflamatoria crónica** de la piel, que cursa en brotes caracterizados por la aparición de **lesiones cutáneas eccematosas** altamente **pruriginosas**, que afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes y que ocurre con frecuencia en familias con otras enfermedades atópicas (asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica).



Está provocada por:

- ✓ Causas genéticas (Como la mutación del gen de la filagrina).
- ✓ Factores ambientales (Dietas ricas en azúcares y ácidos grasos poliinsaturados, zonas urbanas, zonas de baja exposición a la luz ultravioleta y baja humedad, uso de jabones y detergentes inadecuados, contacto con proteasas exógenas (Ácaros)).
- ✓ Alteraciones del sistema inmune por respuesta inapropiada hacia antígenos presentes en piel
- ✓ Aparición de lesiones cutáneas eccematosas inflamatorias y altamente pruriginosa.
- ✓ Ciclos de recidivas/remisiones, muchas veces difíciles de tratar.
- ✓ Las estrategias de tratamiento necesitan tener perspectiva de largo plazo.

EPIDEMIOLOGIA:

Prevalencia en países industrializados: 20% de los niños (El 50% lo presentarán antes de año y el 95% debutan antes de los 5 años); 2-10% de los adultos (1 de cada 4 debutan en la edad adulta) ⁽⁴⁾. Mas del 50% de los pacientes presentan severidad leve-moderada

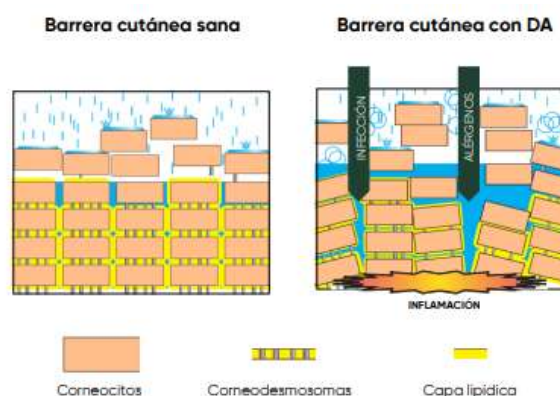
ETIOPATOGENIA

Las lesiones cutáneas de la dermatitis atópica son fruto de la función barrera de la piel, en la que se produce pérdida de agua transepidérmica que provoca sequedad y deja al organismo más susceptible a la entrada de patógenos

Defecto en la barrera de la piel con Dermatitis Atópica

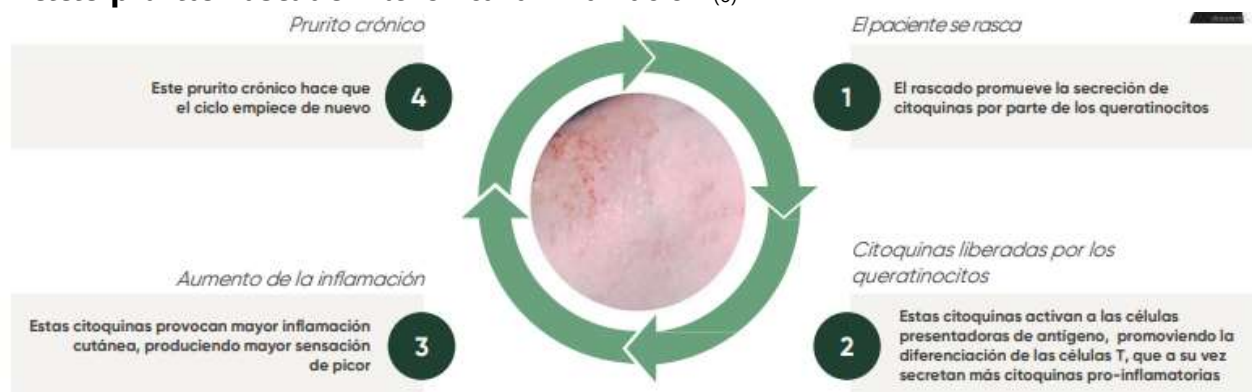
En la piel sana, los corneocitos (ladrillos) están unidos entre sí formando estructuras llamadas corneodesmosomas. Estas estructuras están recubiertas por capas lipídicas (cemento) que limitan la pérdida de agua transepidérmica y mantienen una barrera cutánea compacta.

La disfunción de esta conduce a un aumento de la pérdida de agua transepidérmica, la piel se vuelve más seca, la composición de las capas lipídicas se altera (reducción de ceramidas) y los corneocitos acaban encogiéndose, provocando 'grietas' en la piel.



La piel sin lesiones en los pacientes con DA muestra signos de **inflamación subclínica entre brotes**, que evoluciona a inflamación clínica y da lugar a la reaparición de brotes a intervalos irregulares (5)

El **ciclo prurito-rascado** intensifica la inflamación (6)



EVOLUCIÓN

Complicaciones de la DA: la marcha atópica (7)

Con frecuencia, la DA va acompañada de otras enfermedades alérgicas, que generalmente aparecen a lo largo de la vida del individuo:

30–40% de los pacientes desarrolla **alergias alimentarias**

40–50% de los pacientes desarrolla **asma**

60–80% de los pacientes desarrolla **rinitis alérgica**

Este fenómeno se conoce como **marcha atópica**:

Generalmente, la **DA** se presenta entre el nacimiento y los 3 meses.

Al segundo año de edad suele aparecer el **compromiso gastrointestinal**.

El **compromiso respiratorio** suele aparecer entre los 3-7 años de edad.

El **asma** suele aparecer entre los 7-15 años de edad.

Otras complicaciones de la DA

Posible asociación con **problemas cardiovasculares**: Infarto de miocardio, fallo cardíaco, arritmia, muerte cardiovascular (8)

Aumento de la susceptibilidad a **infecciones de la piel**: Infecciones bacterianas, ej. Staphylococcus aureus Infecciones virales, ej. herpes simplex virus o molluscum contagiosum Infecciones fúngicas, e.g. Malassezia (9)

Complicaciones oculares: Conjuntivitis recurrente, queratocono, cataratas subcapsulares, glaucoma, y queratoconjuntivitis (10)

Riesgo aumentado de **desórdenes autoinmunes** más tarde en la vida (11)

Impacto psicológico y en la calidad de vida: trastornos del sueño, hiperactividad, depresión, y ansiedad (12,13)

Menor diversidad en el microbiota de la piel y aumento relativo de S. aureus (14)

DIAGNÓSTICO DE LA DA (3,15,16)

No existen marcadores de laboratorio o histológicos que ayuden en su diagnóstico.

El diagnóstico de la DA se **basa exclusivamente en la detección de sus características clínicas**.

Manifestaciones asociadas (sugieren el diagnóstico de DA):

Prurito (a menudo con excoriaciones)

Eccema (agudo, subagudo, crónico) con morfología típica y patrón por grupos de edad; raramente eritrodermia.

Antecedentes de enfermedad crónica o recurrente



Manifestaciones importantes (observadas en la mayoría de los casos):

Edad temprana de aparición

Atopia. Antecedentes personales o familiares

Xerosis

Manifestaciones asociadas:

Respuestas vasculares atípicas (p.ej., palidez facial, dermatografismo blanco, retraso en la prueba de blanqueamiento)

Queratosis pilar/ Palmas hiperlineales/ictiosis

Cambios oculares y periorbitales

Otros signos (p.ej., cambios periorales/ lesiones periauriculares)



Acentuación perifolicular/ liquenificación/ prurigo

Manifestación de la dermatitis atópica en función de la edad del paciente (2,17)

En **lactantes**, las lesiones de la DA suelen aparecer en los pómulos, cuero cabelludo y áreas extensoras de las extremidades.

En **niños pequeños** (1-2 años), las lesiones pueden aparecer en zonas de flexión, en la nuca y en la cara dorsal de las extremidades.

En **adultos y adolescentes**, la DA suele aparecer en zonas de pliegues, en la cabeza, cuello, muñecas, tobillos y párpados.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DA (18).

Diagnóstico	Manifestaciones típicas	
Dermatitis seborreica	Lesiones rojas, brillantes y escamosas que afectan la zona del pañal en lactantes. Ausencia de antecedentes familiares.	
Psoriasis	Lesiones distribuidas por las áreas de extensión, cuero cabelludo y nalgas. Uñas piqueteadas.	
Dermatitis de contacto irritante	Antecedentes de exposición a irritantes. Erupción en el área de exposición. Daños en la barrera epidérmica. Ausencia de antecedentes familiares.	
Picaduras de insectos	Distribución simétrica alrededor del cuero cabelludo, cuello, rostro y/o extremidades. Grupos eritematosos con hipo o hiperpigmentación. Sin antecedentes familiares.	
Dermatitis alérgica de contacto	Reacción de hipersensibilidad seguida de sensibilización a una sustancia. Puede superponerse a la DA.	
Sarna	Prurito intenso; surcos en forma de J o S, de 5-10mm de longitud en palmas, plantas de los pies, genitales y entre los dedos.	

Otras imágenes para el diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica



HERRAMIENTAS PARA MEDIR DE LA SEVERIDAD DE LA DA (19,20,21,22)

Existen múltiples scores para evaluar la severidad de la dermatitis atópica. Los más relevantes son:



Existen varios scores que miden la severidad de los pacientes. El que utilizan las guías europeas de dermatología es el SCORAD, que combina el criterio médico con los síntomas del paciente (<https://es.dermaworld.eu/herramientas/profesionales-sanitarios/otros-recursos/calculadora-scorad/>)

Las guías europeas clasifican a los pacientes según su afectación leve, moderada o severa en función del SCORAD (23,24), que tiene en cuenta los signos clínicos de la DA así como algunos síntomas reportados por los pacientes. Score 0-103.



Otras escalas utilizables serían:

el Índice de área y gravedad del eccema (Eczema Area and Severity Index) EASI. (<http://www.homeforeczema.org/documents/easi-case-report-form-for-age-8-years-and-over.pdf>) y la DLQI ([https://www.bad.org.uk/library-media/documents/Dermatology%20Life%20Quality%20index%20\(DLQI\)%20-%2001.10.12.pdf](https://www.bad.org.uk/library-media/documents/Dermatology%20Life%20Quality%20index%20(DLQI)%20-%2001.10.12.pdf))

¿CUÁNDO DEBERÍAMOS REMITIR A DERMATOLOGÍA? (25,26)

Existen pocas guías de derivación a dermatología. Las guías NICE y las SIGN recomiendan que atención primaria debe derivar a dermatología si:

- ✓ Existen **dudas sobre el diagnóstico**.
- ✓ Presencia de **eccema severo** que no ha respondido al tratamiento, sobre todo si se recetan cantidades excesivas de corticoides potentes (o corticoides de potencia moderada en niños).
- ✓ El eccema se **infecta** con bacterias y el tratamiento con antibióticos orales y corticoides tópicos han fallado.
- ✓ El eccema plantea **problemas sociales, psicológicos, problemas de sueño...**
- ✓ Se está tratando al paciente con **excesivas cantidades de corticoides potentes**.
- ✓ El paciente o la familia pueden beneficiarse de consejos adicionales sobre cómo aplicar los tratamientos.
- ✓ Se **sospecha de dermatitis de contacto** y su confirmación requiere patch-testing.
- ✓ Se sospecha de **desencadenantes alimentarios**.
- ✓ Derivación urgente si se sospecha **infección severa por herpes simplex**.

TRATAMIENTO:

En líneas generales:

- ✓ No existe cura conocida
- ✓ Los objetivos del tratamiento a largo plazo son:
 - Prevenir los brotes de DA
 - Evitar los efectos secundarios
 - Reducir la gravedad/frecuencia de los síntomas
- ✓ Enfoque de tratamiento multifactorial

Tratamiento según las Guías Europeas. (27)



Para el manejo terapéutico de niños con DA, las opciones terapéuticas son muy similares, excepto en el segmento severo donde solo se contemplan las siguientes opciones: hospitalización, ciclosporina A, metotrexato, micofenolato mofetil y azatioprina.

1^{er} escalón: TERAPIA BASAL

Programas educativos:

Higiene: es importante para evitar infecciones en la piel. Se recomienda tomar baños cortos y el uso de jabones syndet o soluciones acuosas.

Consejos de vacunación: los niños con DA deben seguir el calendario vacunal establecido.

Recomendación sobre **tejidos a utilizar**.

Evitar fumar.

Consejos nutricionales: eliminar aquellos alimentos con los que se produzcan reacciones a través de tests controlados.

Estrategias de prevención:

Evitar **desencadenantes físicos** (ej. lana), **químicos** (ácidos, lejías...), o **biológicos** (alérgenos, polen, ácaros...).

Uso de emolientes:

Se recomienda el **uso frecuente y abundante** (Ej. un mínimo de 250 g por semana).

Los **emolientes con alto contenido lipídico** se recomiendan sobre todo en invierno.

El uso frecuente de productos emolientes permite una reducción de los corticoides en casos leves o moderados de DA.

2º escalón: LA TERAPIA TÓPICA ⁽²⁸⁾

Recomendaciones de aplicación

Basada en la utilización de la **unidad de punta de dedo** (FTU)

	Una unidad de punta de dedo (FTU) es la cantidad de pomada o crema expulsada por compresión desde un tubo con una boquilla estándar de 5 mm de diámetro, aplicada desde el pliegue distal hasta la punta del dedo índice				
ZONA					
	Cara y cuello	Brazo y mano	Pierna y pie	Tronco anterior	Tronco posterior y nalgas
Número de unidades de punta de dedo (FTUs)					
EDAD					
ADULTO	2 ^{1/2}	4	8	7	7
NIÑOS					
3-6 MESES	1	1	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}
1-2 AÑOS	1 ^{1/2}	1 ^{1/2}	2	2	3
3-5 AÑOS	1 ^{1/2}	2	3	3	3 ^{1/2}
6-10 AÑOS	2	2 ^{1/2}	4 ^{1/2}	3 ^{1/2}	5

FÁRMACOS PARA LA TERAPIA TÓPICA ⁽²⁹⁾

Corticoides tópicos

Inhibidores de la calcineurina tópicos (ICTs)

CORTICOIDES TÓPICOS

Mecanismo de acción

Los corticoides tienen un **doble mecanismo de acción**: genómico y no genómico.

El mecanismo genómico es aquel a través del cual el corticoide se une a su receptor y se inicia la transcripción de genes antiinflamatorios. Los efectos por esta vía son lentos (tarda días en observarse).

El **mecanismo no genómico** es el responsable de los efectos antiinflamatorios rápidos (en segundos o minutos) a través de la reducción de mediadores proinflamatorios (prostaglandinas y leucotrienos).

Factores a tener en cuenta

- ✓ La potencia del corticoide utilizado
- ✓ La concentración del corticoide utilizado
- ✓ La duración de la aplicación
- ✓ El uso en oclusión
- ✓ El vehículo utilizado
- ✓ La zona que se trata
- ✓ Edad del paciente (niños o ancianos)

Clase/ Nombre Genérico
Grupo I ATC/DDD: Débiles
Metilprednisolona
Hidrocortisona
Prednisolona
Grupo II ATC/DDD: Moderadamente potentes
Clobetasona
Hidrocortisona butirato
Flumetasona
Fluocortina
Fluperolona
Fluorometolona
Fluprednidene
Desonida
Triamcinolona
lclometasona
Hexocortisona buteprato
Dexametasona
Clocortolona
Grupo III ATC/DDD: Potentes
Metilprednisolona aceponato
Betametasona
Fluclorolona
Desoximetasona
Fluocinolona acetónida

Fluocortolona
Diflucortolona
Fludroxicortida
Fluocinonida
Budesonida
Diflorasona
Amcinonida
Halometasona
Mometasona
Beclometasona
Hidrocortisona
Fluticasona aceponato
Prednicarbato
Difluprednato
Ulobetasol
Grupo I ATC/DDD: Muy potentes
Clobetasol
Halcinonida

Tabla de potencia de corticoides ⁽³⁰⁾

Recomendaciones de uso ^(27,30)

- ✓ Los corticoides tópicos son importantes sobre todo en la fase aguda.
- ✓ Se puede aumentar su eficacia con el uso de paños húmedos.
- ✓ Un "tratamiento proactivo", p.ej. la aplicación prolongada dos veces por semana, puede ayudar a reducir las recaídas.
- ✓ El tratamiento proactivo puede utilizarse de manera segura durante 20 semanas, que es el estudio.
- ✓ Los corticoides de baja potencia suelen utilizarse en niños y en pacientes con brotes leves o con afectación en zonas sensibles.
- ✓ Los corticoides de potencia media pueden utilizarse en niños y adultos durante periodos cortos, aunque a veces es necesario alargar los tiempos de tratamiento en lesiones crónicas del tronco y extremidades.
- ✓ Los corticoides potentes o muy potentes se recomiendan en adultos con lesiones liquenificadas durante periodos cortos.

Efectos adversos ⁽³¹⁾

Los efectos adversos locales más frecuentes que se derivan del uso de corticoides tópicos (especialmente con su uso a largo plazo) son:

- ✓ Atrofia cutánea (alteración de la función barrera de la piel).
- ✓ Estrías.
- ✓ Rosácea.
- ✓ Dermatitis perioral.
- ✓ Acné.
- ✓ Purpura.
- ✓ También pueden producir efectos sistémicos como supresión del eje HPA (Hipotálamo hipófisis adrenal) o síndrome de Cushing.

Utilización de un corticoide basado en la evidencia y buen resultado clínico (32,33)

Metilprednisolona aceponato es un corticosteroide potente de cuarta generación (grupo III, D07AC14, de la clasificación ATC/DDD) es el principio activo de Adventan®, metilprednisolona aceponato (MPA) a una concentración del 0,1%, es un corticosteroide diéster no halogenado diseñado para tratar el eczema, incluida la dermatitis atópica.

El **índice terapéutico** describe el equilibrio entre la potencia y los acontecimientos adversos de los corticosteroides tópicos, o el perfil de riesgo-beneficio

Los corticosteroides de cuarta generación están diseñados para **disociar la potencia de la toxicidad**, lo que resulta en un índice terapéutico mayor

El Adventan® tiene un índice terapéutico de 2,0, que indica una eficacia favorable frente a la tasa de acontecimientos adversos

Presenta 5 formulaciones (34)

Adventan® Ungüento y Pomada.

Cuando la piel esté muy seca o seca, respectivamente. Se prefieren en lesiones gruesas y liquenificadas.

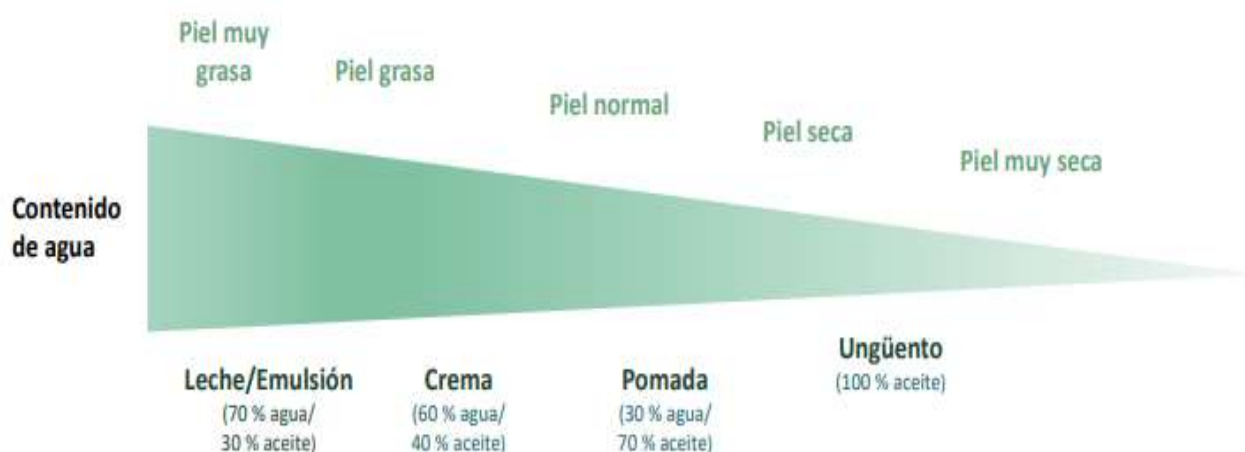
Adventan® Crema y Emulsión Cutánea.

En pieles más grasas. Se prefieren en lesiones exudativas.

Adventan® Solución Cutánea.

Para lesiones en cuero cabelludo.

Esquema terapéutico del Adventan®



Posología y duración del tratamiento con Adventan®

	Ungüento Pomada Crema		Emulsión cutánea	Solución cutánea
Concentración de metilprednisolona aceponato	1mg/g (0.1%)		1mg/ml (0.1%)	
Posología	1 vez al día			
Forma de administración	Capa fina de uso tópico		Cuero cabelludo. Aplicar en gotas y masajear	
Edad de utilización	Adulto y niños (>4 meses)		Adultos (>18 años)	
Duración máxima del tratamiento (en adultos)	12 semanas	2 semanas	4 semanas	
Inicio de acción	La mayoría de los pacientes responden en el plazo de 2 o 3 días (35,36)			
Duración máxima del tratamiento (en niños)	4 semanas	-	-	
Excepción de duración	En el eccema seborreico con inflamación severa, las zonas de la cara no deben ser tratadas más de 1 semana			
Indicaciones				
 Dermatitis Atópica	 Neurodermatitis (liquen simple crónico) Inflamación crónica superficial de la piel con prurito intenso y liquenificación de las lesiones.		 Dermatitis de Contacto	 Eccema Numular (discoide) Eczema disseminado que se caracteriza por lesiones en forma de moneda.
 Eccema Dishidrotico	 Eccema Seborreico	 Dermatitis Atópica	 Dermatitis de Contacto	 Eccema Seborreico
Perfil de tolerabilidad local	En 1145 pacientes con distintas formas de eccema tratados con Adventan® crema/pomada, se observó una atrofia leve en un solo paciente (37) Mostró un potencial menor para inducir telangiectasia en comparación con clobetasol propionato en un estudio con 60 voluntarios sanos (38) No produjo ninguna reducción significativa del grosor de la piel en comparación con el vehículo, mientras que betametasona valerato disminuyó significativamente el grosor de la piel en comparación con el vehículo (39)			
Perfil de tolerabilidad sistémica (40)	Es posible evaluar el efecto sistémico de los corticosteroides tópicos midiendo el impacto de la aplicación sobre los niveles de cortisol en plasma En condiciones de oclusión: Clobetasol propionato suprimió los niveles de cortisol			

	Betametasona valerato suprimió inicialmente el cortisol y los niveles volvieron a la normalidad después del día 8 Adventan® no provocó la reducción del cortisol en plasma por debajo de sus niveles normales
Eficacia	Adventan® pomada una vez al día tuvo una eficacia comparable a la de prednicarbato dos veces al día en niños con dermatitis atópica, incluso en bebés ⁽⁴⁰⁾ Adventan® crema presentó una eficacia comparable a mometasona furoato en niños con dermatitis atópica ⁽⁴¹⁾

Conclusiones

✓ Se recomienda el **uso de corticoides tópicos en fases agudas de la enfermedad**, teniendo en cuenta que hay que seleccionar el de potencia adecuada según el paciente y la zona a tratar.

Se desaconseja su uso a largo plazo por la aparición de posibles efectos adversos como la atrofia cutánea o las estrías.

✓ **Adventan®** (Metilprednisolona aceponato)

✓ Está indicado en **distintas afecciones dermatológicas** (por ejemplo, dermatitis atópica, eccema de contacto) y está disponible en **cinco formulaciones diferentes**: crema, pomada, ungüento, emulsión y solución

✓ **Alivia los síntomas de trastornos eczematosos** en el plazo de 2 a 3 días²⁻⁴ y tiene una eficacia comparable a la de otros corticosteroides tópicos potentes

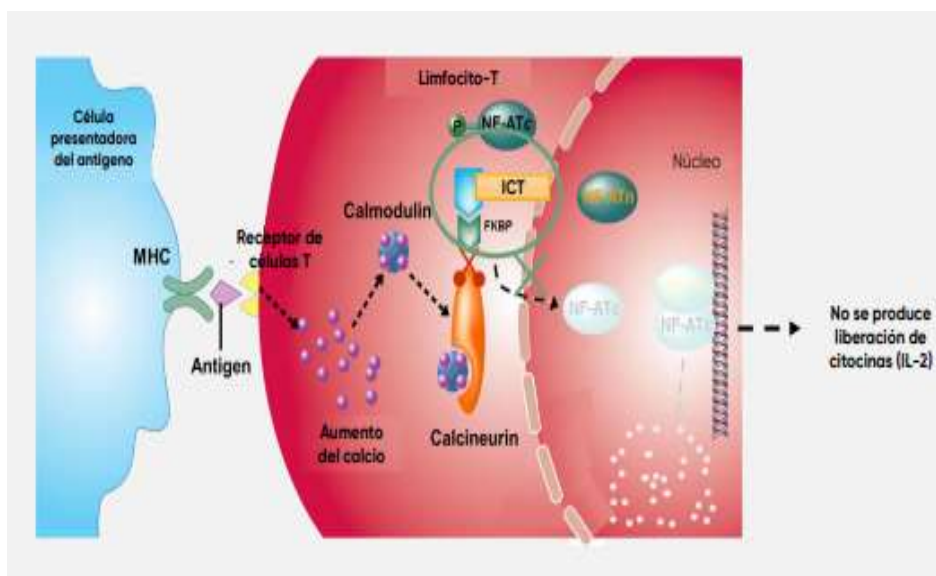
✓ Parece tener un **potencial yatrogénico menor** que algunos otros corticosteroides tópicos potentes (por ejemplo, mometasona furoato)

✓ Los **corticosteroides tópicos** están recomendados en las directrices europeas para adultos y niños con **dermatitis atópica de leve a moderada**.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA TÓPICOS (ICTs)

Mecanismo de acción (41,42):

Los inhibidores tópicos de la calcineurina inhiben de manera reversible las vías de señalización intracelulares dependientes de la calcineurina (unión a la proteína FKBP). Esto se traduce en la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-2, necesarias para la replicación y diferenciación de las células T.



Recomendaciones de uso (27):

- ✓ En **brotes agudos**, se recomienda utilizar un **corticoide tópico** antes de utilizar un **inhibidor de la calcineurina**.
- ✓ Indicados sobre todo en **zonas sensibles** (rostro, zonas intertriginosas, zona anogenital).
- ✓ Un **tratamiento proactivo** con una aplicación dos veces por semana de tacrolimus en pomada puede reducir las recaídas.
- ✓ Debe recomendarse un **protector solar** eficaz a los pacientes tratados con ICT.
- ✓ Existen dos inhibidores de calcineurina tópicos: **tacrolimus y pimecrolimus**.

Tipos (42,43,44)

	Pimecrolimus	Tacrolimus
Mecanismo de acción	A través de la unión a la proteína FKBP	A través de la unión a la proteína FKBP (tacrolimus muestra 3 veces más afinidad que pimecrolimus)
Formulación	Crema	Pomada
Indicación	Aplicación dos veces al día para el tratamiento intermitente a corto o largo plazo del eczema <u>leve o moderado</u>	Aplicación dos veces al día para el tratamiento intermitente a corto o largo plazo del eczema <u>moderado o severo</u> Aplicación dos veces por semana como <u>terapia de mantenimiento</u> para prevenir brotes y prolongar los intervalos sin brotes
Concentración	Al 1% para pacientes de ≥ 2 años de edad	Al 0,1% para adultos (≥ 16 años) Al 0,03% para pacientes de ≥ 2 años de edad

Aun teniendo el mismo mecanismo de acción, **tacrolimus** muestra una afinidad por la proteína FKBP 3 veces superior a pimecrolimus.

El Pimecrolimus es más lipofílico que tacrolimus y esto hace que presente una penetración más lenta desde el estrato córneo hacia la epidermis.

El efecto adverso más común de ambas moléculas es la sensación de quemazón.

No hay evidencia de que produzcan atrofia cutánea ni de que se absorban a nivel sistémico.

El principio activo del **Protopic®**, el tacrolimus, es una lactona macrólida aislada de *Streptomyces Tsukubaensis*, una bacteria similar a un hongo, es un inhibidor de alta afinidad indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica a corto plazo y largo plazo para pacientes que no responden a corticoides tópicos.

Las formulaciones de **Protopic®** contienen tacrolimus a concentraciones del 0,1% y 0,03

FORMULACIÓN	POBLACIÓN INDICADA	TRATAMIENTO DEL BROTE	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO	INDICACIÓN
Protopic® Pomada 0,1%	Adultos y adolescentes (≥16 años)	2 veces al día Máximo 6 semanas Tratamiento a corto plazo e intermitente a largo plazo	1 vez al día 2 veces a la semana Continuado con una revisión cada 12 meses	Dermatitis atópica moderada a severa Pacientes que no responden adecuadamente o no toleran las terapias convencionales, como los corticosteroides tópicos (TCS)
Protopic® Pomada 0,03%	Adultos y adolescentes (≥2 años)		Indicado en pacientes que experimentan una alta frecuencia de brotes (≥4 veces por año) que responden al tratamiento de brote con Protopic®	

El Tacrolimus es más efectivo que pimecrolimus y tiene un inicio de la acción más rápido que se mantiene a largo plazo.

Eficacia versus corticoides (45,46)

La revisión Cochrane, basada en varios ensayos clínicos en los que se analizó la eficacia de los inhibidores de calcineurina y corticoides tópicos a través del score PGA, concluye que:

Pimecrolimus 1% fue menos eficaz que los **corticoides** de potencia moderada-alta

Tacrolimus 0.1% no mostró diferencias significativas en cuanto a eficacia en comparación a los **corticoides de potencia moderada-alta**. Tacrolimus 0,1% mostró cierta **superioridad sobre** los **corticoides de baja potencia** en zonas de cara y cuello y cierta superioridad a los **corticoides de potencia moderada** en tronco y extremidades.

Tacrolimus 0,03% es **superior** a los **corticoides de baja potencia** y no mostró diferencias significativas en comparación con los **corticoides de potencia moderada-alta**



Eficacia (47,48,49,50,51)

Eficacia superior vs. vehículo	Eficacia superior vs. pimecrolimus	Eficacia superior vs. Corticoides tópicos (TCs)
Eficaz en brote Mejora significativa y rápida del brote Mejora desde la 1ª semana de tratamiento y se mantiene hasta 12 meses Reducción significativa del tamaño y la gravedad de las lesiones.	Eficacia superior y más rápida en brote Eficacia superior, con un inicio de acción más rápido Más pacientes logran el éxito del tratamiento Más eficaz en reducir el prurito Más eficaz en adultos y niños con uso previo de CTs	Tan eficaz como algunos TCS potentes 0.1% vs. TCS de Clase II en DA de moderada a grave en adultos En tratamiento a largo plazo de la DA de tronco y extremidades vs. TCS de clase II en adultos 0.1% vs. TCS de Clase III para DA grave y muy grave en niños Eficacia superior a TCS de potencia leve y algunos potentes 0.1% vs. TCS de Clase II en DA de tronco y extremidades en adultos 0.1% vs. TCS de Clase III para el tratamiento de la DA facial en adultos En tratamiento a largo plazo de la DA de cara y cuello vs. TCS de Clase II en adultos 0.03% vs. TCS de Clase I para el tratamiento de la DA de moderada a grave en niños Inicio rápido de acción 0.1% vs. TCS de Clase III en adultos 0.03% vs. TCS de Clase I en niños
Eficaz en mantenimiento Prevención efectiva, retraso y reducción de brotes Remisión sostenida: Prevención de la exacerbación de la enfermedad en más del 40% de los pacientes que usan Protopic® como terapia proactiva El tratamiento de mantenimiento con Protopic® aumentó significativamente el tiempo medio hasta el primer brote frente a la terapia reactiva, 142 días frente a 15 días Los pacientes que usan Protopic® como terapia proactiva pasan hasta 10 veces más días sin brotes en comparación con aquellos que reciben terapia reactiva	Reparación de la barrera cutánea Mejora significativa y rápida del brote Mejora desde la 1ª semana de tratamiento Reducción significativa del tamaño y la gravedad de las lesiones. Tacrolimus se asoció con una disminución significativa en la pérdida transepidérmica de agua (TEWL) en comparación la situación basal	

Seguridad (42)

Efectos adversos (46)

El efecto adverso más común de los inhibidores de la calcineurina tópicos es la sensación de **quemazón**. Este efecto adverso es generalmente leve y transitorio (desaparece a la semana de iniciarse el tratamiento).

Tacrolimus y pimecrolimus mostraron tasas similares en cuanto a efectos adversos, con algunas diferencias menores en cuanto a efectos locales

Atrofia cutánea. Los inhibidores de la calcineurina restauran la barrera cutánea y **no causan atrofia cutánea** o adelgazamiento de la piel.

Absorción sistémica

El gran tamaño molecular de los ICTs minimiza su absorción a través de la circulación. Los ICTs están asociados a una absorción sistémica mínima y no se ha evidenciado su acumulación sistémica en estudio farmacocinéticos en niños o en adultos.

Riesgo de Linfoma

Las guías de manejo y tratamiento de la DA han descartado la relación entre los inhibidores de calcineurina tópicos y la aparición de linfomas o cáncer de piel no melanoma:

Guías europeas para el manejo de la Dermatitis Atópica en adultos y niños, 2018

Los datos clínicos y preclínicos sobre el uso de ICTs NO indican un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma, otros tipos de neoplasias, o fotocarcinogenicidad. La severidad de la DA puede estar relacionada con el riesgo de desarrollo de linfomas (27)

Guías estadounidenses para la DA, 2014

Los análisis provisionales de los estudios de farmacovigilancia en curso desde hace 10 años para responder a esas preocupaciones NO han hallado evidencia de un aumento del riesgo de casos de neoplasia respecto al esperado en la población pediátrica general.

Diversos estudios, incluidos estudios caso-control con 293.253 pacientes, han hallado un aumento del riesgo de linfoma relacionado con la intensidad de la DA, pero NO con el uso de ICT. (52)

La Academia Americana de Dermatología comenta: esta advertencia de seguridad preocupa innecesariamente a la gente. Los estudios demuestran que, con un uso adecuado, tacrolimus y pimecrolimus no son peligrosos. (53)

Conclusiones

Existen dos tipos de inhibidores de la calcineurina tópicos: pimecrolimus (1%) y tacrolimus (0,1% y 0,03%).

El Tacrolimus demostró eficacia similar a los corticoides de potencia media-alta y mayor eficacia que pimecrolimus. El efecto adverso más común de ambas moléculas es la sensación de quemazón. No hay evidencia de que produzcan atrofia cutánea ni de que se absorban a nivel sistémico.

No se ha demostrado correlación entre el uso de inhibidores de la calcineurina y la aparición de linfoma en los pacientes con DA.

El Tacrolimus bloquea las primeras etapas de la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas al inhibir específicamente la actividad de la calcineurina

El Tacrolimus también se dirige a los síntomas de AD a través de sus efectos sobre células epidérmicas presentadoras de antígenos (p.ej. Mastocitos o células dendríticas), eosinófilos, basófilos, mastocitos y queratinocitos.

En contraste con los CTs (corticoides tópicos), las acciones de tacrolimus son altamente selectivas. No causa atrofia de la piel y no está asociado con los efectos secundarios de CTs.

La monoterapia con Protopic® es efectiva tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo de adultos y niños con DA aguda moderada a severa y es adecuado para áreas sensibles del cuerpo, como la cara y el cuello

Protopic® es más eficaz y tiene un inicio de acción más rápido en comparación con pimecrolimus en adultos y niños con DA moderada a severa ✓ Durante el uso a corto plazo, Protopic® ofrece una opción de tratamiento ahorrador de CTs para adultos y niños con DA moderada a severa, que es más eficaz que un CTs de potencial media y alta (Clase II y III)

Como tratamiento de mantenimiento para la DA, Protopic® previene, retrasa y reduce las exacerbaciones en adultos y niños con EA moderada a severa, y es más efectivo que la terapia reactiva estándar

EL TRATAMIENTO PROACTIVO (5, 54)

La dermatitis atópica es una **enfermedad inflamatoria de la piel**, crónica, que cursa en brotes en los que aparecen lesiones cutáneas eccematosas y altamente pruriginosas.

✓ Además, la **piel sin lesiones** (aparentemente sana) también muestra **signos de inflamación subclínica**.

✓ En el manejo a largo plazo de patologías crónicas con alto impacto en la calidad de vida de los pacientes, como es el caso de la dermatitis atópica, es muy importante contemplar la posibilidad de **prevenir la aparición de brotes futuros**.



Las guías dicen lo siguiente (27,43,44)

CORTICOIDES TÓPICOS	Las guías europeas recomiendan el uso proactivo de los corticoides tópicos , pero también alertan de los posibles efectos adversos cuando éstos son utilizados a largo plazo y/o en zonas sensibles.
PIMECROLIMUS	Su uso proactivo está fuera de ficha técnica . Puede utilizarse ante los primeros signos de picor y enrojecimiento y ha mostrado ser beneficioso para prevenir la progresión de los brotes.
TACROLIMUS	Tiene indicación en uso proactivo en niños y en adultos . El uso de 2 veces en semana está indicado en aquellos pacientes que han respondido bien a la posología de brote (2 veces al día) durante al menos 6 semanas. La pauta proactiva ha demostrado aumentar el intervalo de tiempo entre brotes.

Se valoró el tratamiento proactivo con tacrolimus en adultos y el tratamiento proactivo con tacrolimus en niños considerando los siguientes apartados:

Número de brotes que requirieron intervención terapéutica experimentados en un año.

En el adulto: Uso de tacrolimus 0,1 % durante > 7 días para tratar una intensidad de 3-5 puntos según la valoración global del investigador, medida desde el día 1 de tratamiento del brote

En el niño: Uso de tacrolimus 0,03 % durante > 7 días para tratar una intensidad de 3-5 puntos según la valoración global del investigador, medida desde el día 1 de tratamiento del brote

Días hasta el primer brote.

Medía score de calidad de vida con el cuestionario DLQI (En el de los adultos)

Efectos adversos



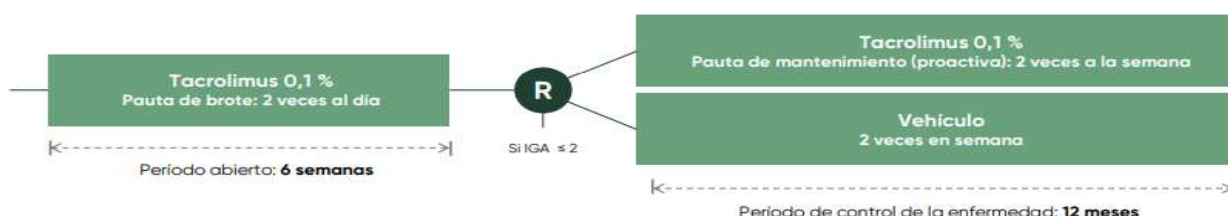
Tratamiento proactivo con tacrolimus en adultos (27)

Estudio en el que se comparó la pauta proactiva con tacrolimus 0,1% en pacientes con DA vs la pauta reactiva o a demanda a través de la evaluación de:

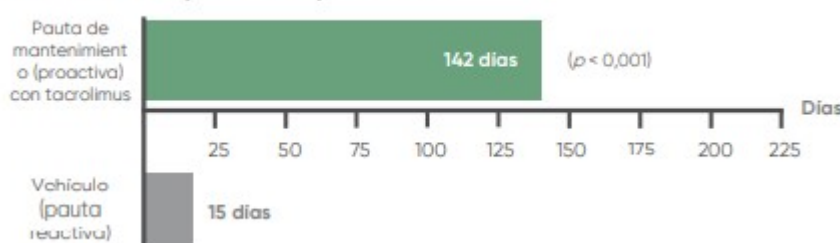
Número de brotes que requirieron intervención terapéutica experimentados en un año con tacrolimus 0,1 % durante > 7 días

Días hasta el primer brote.

N=257 pacientes ≥16 años de edad con DA leve, moderada o severa

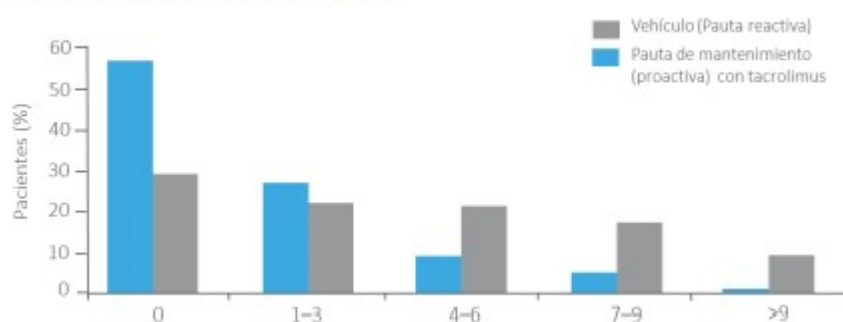


Mediana de tiempo hasta el primer brote



El período de **tiempo hasta el primer brote** que requirió intervención terapéutica fue **significativamente mayor** en los pacientes que recibieron la pauta de mantenimiento con **tacrolimus**.

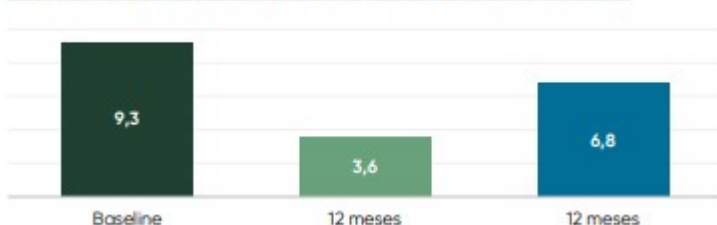
Número de brotes durante un año



Los pacientes tratados con la **pauta proactiva** (2 veces en semana) tuvieron **menor número de brotes**.

El 56,9% de los pacientes que recibieron tratamiento proactivo **no presentaron ningún brote** que necesitase intervención terapéutica vs el 29,6% de los pacientes tratados con la pauta reactiva.

Media del score de calidad de vida (DLQI)



En verde: Pauta de mantenimiento (proactiva) con tacrolimus al 0,1%
En azul: Vehículo (pauta reactiva)

La **calidad de vida** de los pacientes **mejoró más** en los pacientes que recibieron **pauta proactiva** vs los pacientes con pauta reactiva.

Los **efectos adversos** más comunes reportados en ambos brazos de tratamiento fueron el **picor** en el lugar de aplicación y **foliculitis**.

Ningún paciente del brazo proactivo discontinuó debido a efectos adversos.



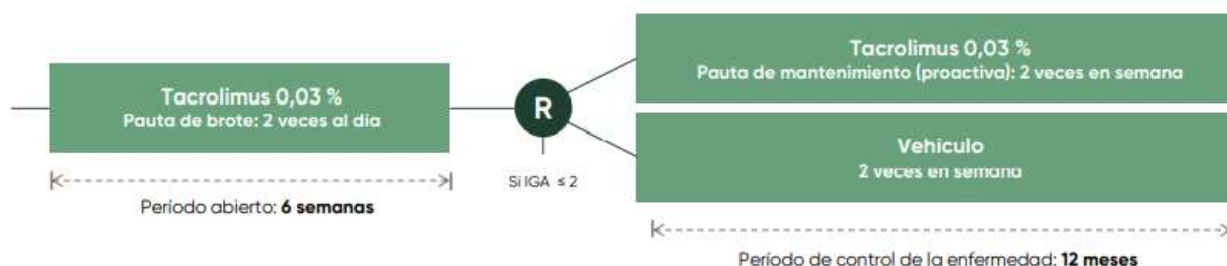
Tratamiento proactivo con tacrolimus en niños (27)

Estudio en el que se comparó la pauta proactiva con tacrolimus 0,03% en pacientes pediátricos con DA vs la pauta reactiva o a demanda a través de la evaluación de:

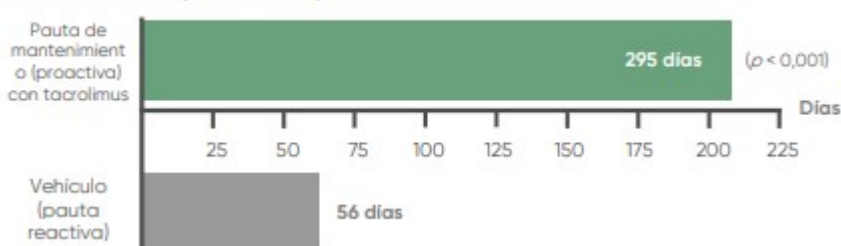
Número de brotes que requirieron intervención terapéutica experimentados en un año con tacrolimus 0,03 % durante > 7 días

Días hasta el primer brote.

N=267 pacientes entre 2-15 años de edad con DA leve, moderada o severa

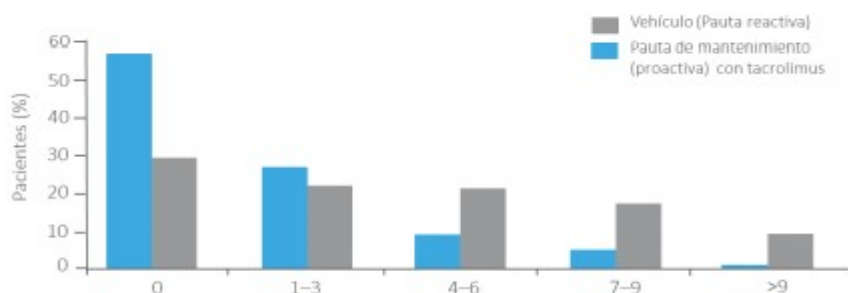


Mediana de tiempo hasta el primer brote



El período de **tiempo hasta el primer brote** que requirió intervención terapéutica fue **significativamente mayor** en los pacientes que recibieron la pauta de mantenimiento con tacrolimus.

Número de brotes durante un año



La **aplicación proactiva** dos veces por semana de tacrolimus **redujo significativamente** el número de brotes durante el año.

Los **efectos adversos** más comunes en el brazo fueron: **prurito** (8%) e **impétigo** (5,6%).

Conclusiones:

El **tratamiento proactivo** se refiere a la aplicación regular (por ej. 2 veces en semana) de un principio activo sobre la zona de aparición de los brotes, aunque esta zona no esté visiblemente afectada. El objetivo es **prevenir la aparición de nuevos brotes**.

Las guías europeas recomiendan el uso proactivo de los corticoides tópicos, pero también alertan de los posibles efectos adversos cuando éstos son utilizados a largo plazo y/o en zonas sensibles.

El Tacrolimus puede utilizarse en pauta de mantenimiento (proactiva) de 2 veces por semana en aquellos pacientes que han respondido a la posología de brote (2 veces al día) durante al menos 6 semanas.

El **uso proactivo de tacrolimus** ha demostrado **aumentar el tiempo entre brotes y por tanto reducir el número de brotes** que requieren intervención terapéutica durante un año tanto en **pacientes adultos como pediátricos**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ring J, et al. JEADV 2012;26:1045–1060.
2. Alomar A, et al. Br J Dermatol 2004; 151 (Suppl. 70):3–27.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008 Apr 3;358(14):1483–94
3. Weidinger S et al. Atopic dermatitis. Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1109–1122
4. Thomsen SF. Eur Clin Resp J 2015; 2:24642
5. Wollenberg A & Bieber T. Allergy 2009; 64:276–278.
6. Murota H et al. Allergol Int 2017; 66:8–13
7. Barnetson RC, et al. BMJ. 2002;1376–1379
8. Ascott A et al. BMJ Open 2017;7: e017979
9. Lubbe J. Am J Clin Dermatol 2003; 4:641–654
10. Thyssen JP et al. J Am Acad Dermatol 2017; 77:280–286
11. Kokkonen J et al. J Autoimmun 2004; 22:341–344
12. Lewis-Jones S. Int J Clin Pract 2006; 60:984–992
13. Whiteley J et al. Curr Med Res Opin 2016; 32:1645–1651
14. Bjerre RD et al. Br J Dermatol 2017; 177:1272–1278
15. Eichenfield LF, et al. J Am Acad Dermatol. 2003; 49:1088–95.
16. Reitamo S et al. Textbook of AD. Informa Healthcare, 2008.
17. Weidinger S et al. Atopic dermatitis. Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1109–1122
18. Langa Y et al. S Afr Fam Pract 2011;53(4):340–346. Habif T. Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. 5th ed. Mosby, 2010.
19. Eichenfield LF et al. J Am Acad Dermatol 2014; 70:338–351;
20. Pereira MP et al. Allergy Int 2017; 66:3–7;
21. Vourc'h-Jourdain M et al. Dermatology 2009; 218:246–251;
22. Bjelland I et al. J Psychosom Res 2002; 52:69–77
23. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis Dermatology 1993; 186:23–31
24. Oranje AP et al. Br J Dermatol 2007; 157:645–648
25. Guidelines for the management of atopic eczema. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta81/resources/primary-care-dermatology-society2>
26. Management of atopic eczema in primary care. SIGN. <https://www.sign.ac.uk/media/1063/sign125.pdf>
27. Wollenberg A et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32:657–682
28. Long CC, Finlay AY. Br J Dermatol. 1998; 138:293–6.
29. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. Nat Rev Immunol. 2017 Apr;17(4):233–247
30. <https://www.vademecum.es/atc-D07AD>
31. Hengge UR, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006 Jan;54(1):1–15
32. Zaumseil R-P, et al. J Dermatolog Treat 1992;3(2):3–7;
33. Expanded CCDS. Adventan® crema, pomada, pomada grasa V9.1. marzo de 2011.
34. Luger TA. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25(3):251–258.
35. Niedner R and Zaumseil RP. Akt Dermatol 2004; 30:200–203;
36. Ponte L and Ebert U. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(6):9–13;
37. Ortonne JP. J Eur Acad Dermatol Venereol 1994;3(1):S13–8;
38. Zaumseil R-P, et al. J Dermatolog Treat 1992;3(2):3–7.
39. Rampini E. J Dermatol Treat 1992;3(Suppl 2):27–29. 75
40. Alchorne MM, et al. Pediatría Moderna 2003; XXXIX:275–280
41. S2k-Leitlinie Neurodermitis 013-027, AWMF 2015. 2. Alomar et al. Br J Dermatol 2004; 151 (Suppl. 70):3–27.
42. Remitz A et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Dec;32(12):2074–2082

43. Protopic® Product Monograph. LEO Pharma Inc. June 21, 2016.
44. Elidel Product Monograph. Valeant Canada LP. September 4, 2014.
45. Ashcroft DM, Chen LC, Garside R, Stein K, Williams HC. Topical pimecrolimus for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005500
46. Cury Martins J, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 1;(7):CD009864.
47. Reitamo S, et al. Arch Dermatol 2000;135:999–1006.
48. Wollenberg A, et al. Allergy 2008;63:742–750.
49. Danby SG, et al. Br J Dermatol 2014;170:914–21.
50. Paller AS, et al. J Am Acad Dermatol 2005;52:810–22.
51. Doss S, et al. Br J Dermatol 2009;161(2):427–34.
52. Eichenfield LF, et al. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-32.
53. Carr WW. Paediatr Drugs 2013; 15: 303-310
54. Koo K, et al. Beyond monotherapy: a systematic review on creative strategies in topical therapy of psoriasis. J Dermatolog Treat. 2017 Dec;28(8):702-708
55. Caso cedido por el Dr. Alique García, el Dr. Esteban Garrido y el Dr. Company Quiroga (H. Fuenlabrada)

CASOS CLÍNICOS:

CASO CLÍNICO 1 ⁽⁵⁵⁾

Mujer de 24 años de edad que acude a urgencias por aparición de lesiones faciales y cervicales y empeoramiento de lesiones previas en tronco y extremidades.

Refiere llevar un mes con empeoramiento de las lesiones basales y prurito importante.

La paciente comenta que padece una marcada afectación de su calidad de vida, tanto a nivel social como profesional.

No ha presentado fiebre ni sintomatología a nivel sistémico.

No alergias medicamentosas conocidas, pero si tiene alergias a gramíneas, olivo y plátano.

Crisis comiciales parciales en la infancia, resueltas.

No realiza tratamientos de manera habitual



¿Cuál es su diagnóstico? Brote de dermatitis atópica

¿Cuál es la recomendación terapéutica?

En las lesiones faciales se recomendó un inhibidor de la calcineurina 2 veces al día. En las lesiones corporales se recomendó la aplicación de un corticoide super potente cada 24 horas.



Caso clínico 2 ⁽⁵⁵⁾

Mujer de 26 años de edad con brote de lesiones descamativas en la región facial y en las manos de 2 semanas de evolución aproximadamente aun utilizando corticoides tópicos.

Refiere que le producen intenso prurito, lo que afecta de forma importante a sus actividades cotidianas.

No reacciones alérgicas medicamentosas conocidas.

Alergias ambientales (epitelios de perro y gato, gramíneas, olivo, etc.).

Fumadora de 4-5 cigarrillos/día. No hay otros factores de riesgo cardiovascular.

Tratamiento habitual: inhalador de fluticasona fuorato/vilanterol.

Hace unos meses le realizaron pruebas epicutáneas para batería estándar, cosméticos y perfumes con resultados negativos.



¿Cuál es el diagnóstico? Brote de dermatitis atópica

¿Cuál es la recomendación terapéutica? Como ya utilizaba corticoide tópico, se decide utilizar un inhibidor de calcineurina tópico 2 veces al día durante 14 días.

A los 14 días...

La paciente refiere que a partir de los primeros 2-3 días de tratamiento experimentó una marcada mejoría del prurito que se asocia a resolución progresiva de las lesiones cutáneas, lo que le permitió reiniciar sus actividades habituales.

En ese momento decidimos la suspensión del tratamiento, dada

Caso clínico 3 ⁽⁵⁶⁾

Niña de dos años con antecedentes personales de dermatitis atópica desde los cuatro meses, con aparición de lesiones eccematosas en zonas de extensión, cuero cabelludo y moderada afectación facial.

No presenta alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes familiares de atopia.

Medicación para las lesiones: corticoide de potencia media en varios ciclos con descanso entre estos y emolientes. Las lesiones a nivel de mentón persisten. Además, la niña presenta babeo, de manera que la zona húmeda persiste de forma constante.



¿Cuál es la recomendación terapéutica?

Se recomendó un inhibidor de la calcineurina 2 veces al día durante 2 semanas. Después se inició tacrolimus 0,03% en pauta proactiva 2 veces por semanas.

Resultados a las 3 semanas...

La paciente había resuelto gran parte del eccema, quedando una pequeña placa residual pruriginosa en la zona izquierda del mentón que la paciente solía rascarse con frecuencia y presentó una resolución más lenta que el resto. Al final, se obtuvo la resolución completa de las lesiones.

