

Tratamiento de la dermatitis atópica en la infancia

Eulalia Baselga

Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Sección de Dermatología Pediátrica. Institut Universitari Dexeus. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel cuya incidencia ha aumentado en las últimas décadas^{1,2}. En la mayoría de los casos, la dermatitis atópica se inicia en edad pediátrica y aunque mejora con la edad, se observa hasta un 70% de persistencia en la edad adulta^{1,3,4}. La dermatitis atópica tiene un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias⁵⁻¹⁰, superior al de la psoriasis y similar al de la diabetes mellitus¹⁰. Por otro lado, el coste económico no es nada despreciable si se tiene en cuenta el gasto derivado de la compra de medicación, emolientes y días de trabajo perdidos¹⁰⁻¹².

Uno de los principales problemas que nos encontramos en el manejo de la dermatitis atópica en la infancia es el mal cumplimiento con el tratamiento. Los padres se dan cuenta pronto de que, aunque se dispone de tratamientos eficaces para el control de los brotes, ningún tratamiento evita completamente la aparición de nuevos brotes. Ello determina que se vuelvan escépticos, abandonen el tratamiento médico, busquen tratamientos en medicina alternativa, o se lancen a la búsqueda de una causa alérgica de la atopia y después de un camino largo y costoso, al menos económicamente, queden de nuevo frustrados al comprobar que las medidas más estrictas para evitar el alérgeno no aportan beneficio considerable para el paciente.

De todo lo dicho hasta ahora se desprende que en el tratamiento de la atopia es indispensable establecer una buena relación médico-paciente y una labor de educación a los padres para que comprendan la naturaleza de la enfermedad, las diferentes formas de tratamiento y sus objetivos. En un estudio reciente en el que se investigaban los factores que determinan un buen cumplimiento del tratamiento, se observó que el factor más importante, más incluso que la gravedad del eccema, es la buena relación médico-madre¹³. En otro estudio controlado se apreció que, si los padres de niños atópicos recibían un curso de formación sobre la atopia, se conseguían cambios sustanciales respecto al tratamiento del eccema como una mayor

adherencia al tratamiento de mantenimiento entre brotes, una mayor satisfacción con el tratamiento médico convencional y una reducción del coste del tratamiento¹⁴. En un estudio similar en el que el programa educacional iba dirigido a los propios niños, el 97% de los que recibían educación sobre dermatitis atópica obtenían una disminución significativa del SCORAD a los 6 meses¹⁵. Los pacientes con dermatitis atópica o sus tutores deben entender que su piel necesita una hidratación y cuidados generales especiales que no pueden descuidar en los momentos de calma, que en momentos de brote pueden aplicarse tratamientos con corticoides tópicos e inmunomoduladores tópicos muy eficaces y que, aunque no está disponible ningún tratamiento curativo que evite completamente los brotes, los inmunomoduladores tópicos se utilizan como tratamiento de mantenimiento, reduciendo al mínimo el uso de corticoides. Por otro lado, además de los tratamientos tópicos, también resultan eficaces los tratamientos sistémicos, no exentos de toxicidad, pero que en situación aguda permiten que el paciente supere el brote de atopia, para poder ser incluido posteriormente en un programa de mantenimiento con tratamientos más seguros.

Se han publicado excelentes revisiones sobre el manejo de la dermatitis atópica¹⁶⁻²⁰. En esta revisión se abordan seis aspectos del tratamiento de la dermatitis atópica: cuidados generales de la piel atópica y evitación de desencadenantes; tratamiento de la inflamación con corticoides y nuevos fármacos inmunomoduladores tópicos; tratamiento de la sobreinfección; control del prurito; tratamiento sistémico con inmunomoduladores, y fototerapia.

CUIDADOS GENERALES DE LA PIEL ATÓPICA

Es bien conocido que la piel atópica tiene un estrato córneo alterado con el consiguiente deterioro de su función de barrera, lo que permite que los agentes irritantes sean más activos. Además, habría una disminución de las defensas locales (defensinas) con un crecimiento excesivo de *Staphylococcus aureus*²¹⁻²⁴. Por ello, las medidas de baño e hidratación de la piel, encaminadas a restablecer en la medida de lo posible la barrera epidérmica, son extremadamente importantes²⁵. Explicar bien a los pacientes estas

Correspondencia:

E. Baselga. Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Antoni M.ª Claret, 167. 08035 Barcelona. España.

Aceptado el 10 de febrero de 2003.

medidas requiere mucho tiempo, pero es fundamental. El principal problema al que se enfrentan los dermatólogos, para resultar "creíbles", es que no hay acuerdo sobre si es recomendable el lavado diario o, por el contrario, restringir al máximo el contacto con el agua. Esta aparente paradoja tiene su explicación. Si se utiliza jabón, esponja, agua muy caliente y no se aplica inmediatamente un emoliente, el baño puede deshidratar la piel. Sin embargo, algunos estudios demuestran que inmediatamente después del baño es cuando el estrato córneo está mejor hidratado y presenta una permeabilidad mayor a los corticoides tópicos²⁶. Se trata, pues, de evitar que el agua se evapore aplicando una capa de emoliente cuando la piel aún está húmeda. Por su impermeabilidad al agua los emolientes ideales son los ungüentos, pero existe una escasa aceptación por los pacientes, sobre todo por parte de los adultos. Esto, junto con el mejor conocimiento de la alteración del manto lipídico en la piel atópica^{27,28} ha llevado al desarrollo de emolientes o cremas que imitan fisiológicamente los lípidos del estrato córneo, es decir, que contienen los tres componentes básicos, ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres en las proporciones adecuadas²⁹⁻³¹. Estos emolientes actuarían no sólo por oclusión, sino que también "repararían" el estrato córneo. Aunque el mecanismo de acción de estos productos es diferente, los resultados finales pueden ser similares³². En mi experiencia, con niños, sigo prefiriendo los ungüentos.

Los brotes de dermatitis atópica pueden estar desencadenados por varios factores como irritantes, infecciones, factores psicológicos, climáticos y alérgicos. Por este motivo, es útil dar instrucciones a los pacientes sobre cómo tienen que evitar los irritantes como ropa de lana o de tacto áspero, la necesidad de aclarar bien la ropa, evitar la sudación excesiva, etc. En cuanto al papel de los alérgenos es indiscutible que los pacientes con dermatitis atópica tienen a menudo niveles de IgE elevados frente a alérgenos ambientales y alimentarios, así como pruebas de *prick* positivas frente a alérgenos comunes. Hay quien propone, al igual que se hace con el asma, separar una atopia "intrínseca" (dermatitis atópica) de una atopia "extrínseca" (dermatitis atópica) de una atopia "extrínseca" (dermatitis atópica) de una atopia "extrínseca" (dermatitis atópica)³³. En estas últimas formas es donde podrían ser más útiles las medidas de evitación de alérgenos. Tan et al³⁴ en un estudio aleatorizado controlado demostraron que las medidas de evitación de ácaros como el uso de cubrecolchones de Gore-Tex, aplicación de un aerosol acaricida y el aspirado de la habitación con una aspiradora de alta filtración reducían de forma significativa, sobre todo en niños, la puntuación de severidad SCORAD a los 6 meses. Ricci et al³⁵ confirmaron estos efectos beneficiosos en niños. Sin embargo, Gutgesell et al³⁶ no han podido corroborar estos resultados en un estudio controla-

do aleatorizado en adultos atópicos. Hay datos que apuntan que las medidas de evitación de ácaros pueden prevenir el desarrollo de asma y sólo por ello, aunque no contribuyan al manejo de la dermatitis atópica, son recomendables³⁷.

El papel de la dieta en la dermatitis atópica, especialmente en los lactantes, también es un tema de controversia³⁸. Es indiscutible que en un subgrupo de lactantes, la alergia a alimentos puede ser un factor patogénico importante. Identificar a este subgrupo de pacientes puede ser, sin embargo, muy difícil, puesto que únicamente son fiables las pruebas de provocación a doble ciego y controladas con placebo. Las pruebas de alergia, RAST y *prick* son positivas en más del 40 % de los pacientes, sin que ello tenga relevancia clínica³⁹⁻⁴¹. Recientemente se han introducido como método diagnóstico las pruebas epicutáneas a alimentos, útiles sobre todo en pacientes con sospecha de alergia alimentaria pero con RAST y *prick test* negativos^{42,43}. En pacientes con alergia demostrada a alimentos, con pruebas de provocación positiva, las dietas de exclusión han demostrado cierta utilidad aunque no consiguen controlar al completo los brotes de dermatitis atópica^{39,44}.

También se ha estudiado el papel profiláctico de las dietas de exclusión de los alérgenos más comunes (leche de vaca, huevo, frutos secos, soja, pescado) en niños de alto riesgo o en sus madres durante el embarazo y la lactancia⁴⁵⁻⁴⁸. El resultado de estos estudios demuestra que si bien se observa una disminución de la prevalencia de atopia durante los primeros 2 años de vida, estas diferencias no se mantienen a largo plazo. Estas dietas tan restrictivas son muy difíciles de mantener en niños e incluso pueden ser perjudiciales, ya que cuesta encontrar un sustituto de la leche de vaca con sabor agradable.

Personalmente sólo solicito pruebas de alergia en niños lactantes con dermatitis atópica muy extensa y de difícil control o en caso de que los padres tengan una sospecha clara de alergia alimentaria. Puesto que el valor predictivo negativo de las pruebas de laboratorio es muy alto, también son muy útiles para evitar que los padres hagan dietas de exclusión sin fundamento. En caso de que las pruebas de laboratorio sean positivas puede recomendarse dieta de exclusión. Si con ello el eccema mejora de manera significativa los alergólogos se encargarán de realizar pruebas de provocación oral.

TRATAMIENTOS TÓPICOS

Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos constituyen la primera línea de tratamiento de la dermatitis atópica. En el mercado se dispone de diversos preparados tópicos

con diferentes potencias y vehículos⁴⁹. Los corticoides son altamente eficaces para el control de los brotes, sobre todo si se utiliza una potencia adecuada. Sin embargo, como tratamiento de mantenimiento, preocupa su potencial atrofogénico de la piel y la posibilidad de supresión del eje hipofisopararrenal⁵⁰⁻⁵². En caso de que los corticoides fallen, habrá que plantearse si se ha escogido un corticoide de potencia suficiente, si el vehículo escogido es el adecuado o si hay un problema de cumplimiento por parte del paciente. Los corticoides se aplican dos veces al día. Una de las aplicaciones es preferible que se realice después del baño que es cuando la piel está más permeable. En general, para el control de una exacerbación aguda, tendremos que utilizar un corticoide de mediana potencia. Rara vez los corticoides menos potentes como la hidrocortisona van a ser suficientes para controlar un brote. Es preferible un corticoide de mediana potencia durante pocos días que prolongar un tratamiento ineficaz con corticoides menos potentes. A medida que mejora el eccema y para disminuir la potencia del corticoide hasta la suspensión o la frecuencia de aplicación a una vez al día, dos veces por semana. Este tratamiento de mantenimiento con corticoides, de 2 días a la semana, fue propuesto por un grupo de investigadores holandeses⁵³. En un estudio amplio multicéntrico, a doble ciego, estos autores detectaron un riesgo significativamente inferior de recidivas en el grupo sometido a tratamiento de mantenimiento con propionato de fluticasona durante 16 semanas, sin observar alteraciones en el cortisol basal o atrofia cutánea⁵³. Otros autores han confirmado estos resultados con el mismo corticoide o con furoato de mometasona^{54,55}.

La elección del vehículo adecuado también es importante. Para un mismo corticoide el ungüento siempre es más potente que la pomada y ésta que la crema. Además, se ha comprobado que los ungüentos se distribuyen de forma más uniforme que las cremas y son un excelente emoliente para la piel. Los ungüentos tienen, sin embargo, poca aceptación cosmética, sobre todo en adultos, por lo que suelen reservarse para la aplicación nocturna. En caso de eccema muy exudativo es preferible una crema.

En muchos casos de no respuesta a los corticoides lo primero que hay que plantearse es el cumplimiento con el tratamiento. Los pacientes o los padres desarrollan a menudo una verdadera corticofobia⁵⁶. Frases como “sobre todo no lo use más de 7 días...”, que con frecuencia emitimos los dermatólogos o se leen en los prospectos, han contribuido en gran parte a esta corticofobia. Personalmente no suelo indicar un límite de días de aplicación e insisto que se utilicen hasta que el brote esté controlado para poder entonces disminuir a una aplicación diaria o pasar a un corticoide de menor potencia. Es importante que los padres comprendan que hay corticoides de

diferente potencia y que en zonas como la cara, cuello, axilas, ingles y zona del pañal nunca deben usarse corticoides potentes. En este sentido, resulta especialmente útil suministrar a los padres una lista de 3 o 4 corticoides de potencia creciente.

Si la elección del corticoide y el cumplimiento han sido correctos, pero la respuesta es insuficiente, antes de plantearnos tratamientos sistémicos, puede ser muy útil la aplicación de un corticoide bajo una compresa húmeda. La compresa húmeda hidrata la piel, permite una mayor penetración del corticoide y la sensación de frescor disminuye el prurito. Sorprendentemente, esta modalidad de tratamiento tan antigua y bien conocida por los dermatólogos ha sido redescubierta en los últimos años⁵⁷⁻⁵⁹. Wolferstorfer et al⁵⁹ demuestran una drástica mejoría durante la primera semana de tratamiento con propionato de fluticasona al 0,05 % diluido al 5, 10, 25 y 50 %. La respuesta era similar con las diferentes diluciones, pero no así los efectos adversos. Tres de 23 niños tratados con la dilución al 50 % presentaron unos niveles bajos de cortisol sérico a las 9:00 h de la mañana a las 2 semanas de tratamiento y en 5 de 5 pacientes en los que se determinaron las cifras de cortisol a las 6:00 h de la mañana, medida más sensible de supresión del eje, aquéllas fueron también bajas. El cortisol basal mantenía correlación con la cantidad de corticoide aplicado y, por lo tanto, con la superficie afectada. Esta supresión temporal del eje puede minimizarse utilizando corticoides menos potentes, empleando la compresa húmeda sólo unos días. Muchas veces suele bastar con hidrocortisona al 1 %. En el medio hospitalario, este tratamiento se realiza con mallas o vendas de algodón, pero en casa es más práctico utilizar peleeles, camisetas, pijamas o mallas de algodón humedecidas, poniendo encima una segunda prenda seca.

Inmunomoduladores tópicos

El tacrolimus y el pimecrolimus constituyen dos nuevos fármacos de aplicación tópica con acción inmunomoduladora. Los dos actúan por un mecanismo muy similar al de la ciclosporina. Ambos fármacos se unen a inmunofilinas citoplasmáticas formando un complejo que bloquea la calmodulina. Esto impide la activación de la calcineurina, enzima necesaria para la activación, mediante defosforilación, del factor nuclear de los linfocitos activados (NF- κ B). Sin este factor no puede iniciarse la transcripción del gen de la interleucina-2 (IL-2), y se bloquea por tanto la activación y proliferación de las células T, así como la producción de citocinas^{60,61}. Ambos fármacos tienen un peso molecular elevado y una gran lipofiliidad con lo cual la absorción sistémica, aun en la piel dañada, es prácticamente nula.

Tacrolimus

El tacrolimus o FK-506 (Protopic®) es el único inmunomodulador comercializado en España en el momento de escribir este artículo. Está disponible en ungüento al 0,1 y al 0,03 %.

En 1997, Ruzicka et al⁶² publicaron el primer estudio sobre eficacia y seguridad del ungüento de tacrolimus al 0,03, 0,1 y al 0,3 % aplicado durante 3 semanas. A las 3 semanas de tratamiento la extensión del eccema había disminuido un 67, 84 y 75 %, respectivamente, frente al 22 % del grupo control. Las diferencias observadas con las distintas concentraciones no fueron significativas. Los estudios iniciales en edad pediátrica también demostraron la eficacia y seguridad de tacrolimus al 0,1 y 0,03 %, con resultados incluso superiores a la edad adulta. Tras 3 semanas de tratamiento, el 70 % de los niños obtenían una mejoría superior al 75 %⁶³.

Hasta la actualidad se han publicado 2 estudios fase III de la eficacia de tacrolimus frente a vehículo, uno en adultos y otro en niños, dos estudios aleatorizados frente a corticoides y dos estudios a largo plazo⁶⁴⁻⁶⁷. Hanifin et al⁶⁴ en un estudio multicéntrico fase III en población adulta con dermatitis atópica de grave a moderada, compararon tacrolimus al 0,1, 0,03 % y vehículo durante 12 semanas de tratamiento. Ambas concentraciones de tacrolimus fueron superiores al vehículo, y se obtuvo una respuesta excelente (curación o mejoría de más del 90 %) en un tercio de los pacientes frente al 7 % de los pacientes tratados con vehículo. En este estudio tacrolimus al 0,1 % fue significativamente superior a la concentración del 0,03 %. Paller et al⁶⁵ publican el primer estudio multicéntrico fase III en niños de 2 a 15 años de edad con dermatitis atópica moderada y grave. A las 12 semanas de tratamiento, observan una respuesta excelente (mejoría de más del 90 %) en el 40 y 36 % de los niños tratados con tacrolimus al 0,1 y 0,03 %, respectivamente, frente al 7 % de los tratados con vehículo. Dos tercios de los pacientes tratados con tacrolimus obtenían una mejoría superior al 50 %.

La eficacia comparativa del tacrolimus frente a los corticoides tópicos se ha investigado en 2 estudios controlados cortos, de tan sólo 3 semanas de duración, uno en adultos y otro en niños^{66,67}. En el estudio en edad pediátrica se compara tacrolimus frente a hidrocortisona al 1 %, un corticoide de muy baja potencia, y se muestra superior tanto a la concentración del 0,1 % como del 0,03 %⁶⁷. En la edad adulta tacrolimus, en sus dos concentraciones, se muestra superior a butirato de hidrocortisona, un corticoide de mediana potencia⁶⁶.

También se ha evaluado de forma externa la eficacia y seguridad del tacrolimus a largo plazo. Se han publicado dos estudios, uno en adultos y otro en niños, de un año de duración^{68,69} y se dispone de

información sobre el uso de tacrolimus en más de 7.000 pacientes durante 3 años de seguimiento^{70,71}.

Kang et al⁶⁸ en el estudio en edad pediátrica de un año de duración con 255 niños de 2-15 años de edad, aplicaban tacrolimus al 0,1 %, 2 veces al día, en cada brote de eccema hasta una semana después de obtener la curación del brote. En 61 niños (24 %) pudo interrumpirse el tratamiento con tacrolimus por curación completa del brote tras una media de 3 meses de aplicación. De éstos, 40 presentaron un nuevo brote de dermatitis atópica, siempre de gravedad inferior, que requirió la reintroducción del tratamiento. Los pacientes que no consiguieron parar la medicación, al año mantenían la mejoría obtenida a los 3 meses de tratamiento. Hay que señalar que el 3 % de los pacientes abandonaron el estudio por falta de eficacia. Durante el tiempo que duró el estudio no se observó una incidencia significativamente superior de infecciones cutáneas (víricas o bacterianas) o sistémicas frente a controles históricos.

En el estudio en edad adulta con la misma pauta de aplicación, los resultados fueron similares, tanto en resultados como en efectos adversos^{69,70,71}. La eficacia y seguridad en niños de edad inferior a los 2 años no se ha estudiado. Sin embargo, la experiencia de dermatólogos de otros países, comunicada personalmente, sobre su uso fuera de indicación en lactantes sugiere que no existe una contraindicación específica.

El principal efecto colateral del tacrolimus tópico, recogido en los diferentes estudios, es que puede producir ardor y prurito durante los primeros días unos minutos después de la aplicación. Los niveles sanguíneos de tacrolimus tras la aplicación tópica son insignificantes^{62,63,69,72}. El tacrolimus no tiene potencial atrofógeno y en ninguno de los estudios a largo plazo se ha observado atrofia cutánea^{69,73}. Por ello su uso en áreas más delicadas como la cara es especialmente atrayente. Otro efecto adverso que causó cierta preocupación, recogido inicialmente en los estudios a corto plazo fue el aumento de incidencia de eccema herpético⁷⁴. Paller et al⁶⁵, en el estudio a corto plazo en niños, observaban que un tercio de los pacientes con infección herpética desarrollaban un eccema herpético. Esta incidencia tan elevada no se ha confirmado en los estudios a largo plazo^{68,69,71,75}. El riesgo de otras infecciones cutáneas es similar o inferior al de los pacientes no tratados⁷⁶. De hecho, se ha observado que el tacrolimus disminuye la colonización por *S. aureus* al reparar la barrera cutánea⁷⁷.

Ascomicina

La ascomicina, pimecrolimus o SDZ ASM 981 (Elidel®, crema con pimecrolimus 1 %) no está comercializada en nuestro país en el momento de escribir este artículo. A diferencia de la ciclosporina y

tacrolimus no tiene propiedades inmunosupresoras cuando se administra sistémicamente^{78,79}. Al igual que ocurre con el tacrolimus tópico, la absorción sistémica de la ascomicina aplicada tópicamente es prácticamente nula⁸⁰.

Tras los primeros estudios de eficacia y seguridad⁸¹, se han publicado 5 estudios controlados comparando pimecrolimus con vehículo en niños⁸²⁻⁸⁵ y uno en adultos⁸⁶. Dos de estos estudios son a corto plazo^{82,83}, y tres son a largo plazo, de entre 6 meses⁸⁶ y un año de tratamiento⁸⁴. Las principales diferencias con los estudios de tacrolimus es que se incluyen pacientes lactantes de más de 2 meses y que la mayoría de pacientes tienen dermatitis atópica leve a moderada. Únicamente se han incluido algunos pacientes con dermatitis atópica grave en los estudios a largo plazo. Eichenfield et al⁸² publican el resultado conjunto de dos estudios independientes con el mismo diseño sobre el uso de pimecrolimus al 0,1 % dos veces al día, durante 6 semanas, en niños de 1-17 años de edad con dermatitis atópica leve a moderada. A las 6 semanas de tratamiento, el 35 % de los pacientes en el grupo de tratamiento frente al 18 % de los pacientes en el grupo control estaban sin lesiones o prácticamente curados.

En lactantes de 2 a 23 meses de edad los resultados son similares⁸³. A las 6 semanas de tratamiento el 54 % de los lactantes con dermatitis leve a moderada estaban curados o prácticamente curados frente al 24 % de los tratados con vehículo. Estos resultados se mantenían a las 20 semanas de tratamiento en una segunda parte abierta del estudio.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad en tres estudios a largo plazo de diseño similar de 6 meses a un año de seguimiento en lactantes niños y adultos⁸⁴⁻⁸⁶. Los pacientes eran tratados con pimecrolimus al mínimo síntoma de dermatitis atópica. La variable de eficacia era el número de brotes de dermatitis atópica que requerían la administración de corticoides tópicos de potencia moderada. Aproximadamente, el 50 % de los pacientes tratados, en los 3 grupos de edad, estuvieron libres de brotes durante el año de tratamiento frente al 18-28 % del grupo control. Hay que tener en cuenta que entre el 10 y el 15 % de los pacientes tratados con pimecrolimus abandonaron el tratamiento por falta de eficacia. El control del prurito fue especialmente rápido, con tan sólo 2 días de tratamiento⁸⁶. Como ya se ha comentado, la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios presentaban dermatitis atópica moderada; sin embargo, los pacientes con dermatitis atópica grave incluidos también se beneficiaban del tratamiento. La eficacia comparativa del pimecrolimus frente a corticoides tópicos no se ha estudiado en fase III. En el estudio fase II, para determinar la concentración más adecuada de pimecrolimus se comparaban diferentes concentraciones de pimecrolimus frente a valerato de betametasona, corticoide de potencia media alta.

Este corticoide demostró ser superior al pimecrolimus al 1 %⁸⁷. No existen estudios comparativos de la eficacia de pimecrolimus frente a tacrolimus. Los resultados de los estudios publicados con estos dos fármacos no son comparables por tener un diseño y criterios de inclusión diferentes. En los estudios con pimecrolimus, la mayoría de pacientes tenían una dermatitis atópica leve a moderada, mientras que en los estudios con tacrolimus eran pacientes con dermatitis atópica moderada a grave. Por otro lado, el tacrolimus se ha evaluado en forma de monoterapia, mientras que en los estudios a largo plazo con pimecrolimus se permitía el uso de corticoides durante los brotes.

La tolerancia local a la aplicación del pimecrolimus es buena. Únicamente en el estudio de Meurer et al⁸⁶ en adultos, la incidencia de ardor local fue superior en el grupo de tratamiento. En niños no se detecta este aumento de incidencia⁸⁴. El pimecrolimus no parece aumentar el riesgo de infección bacteriana⁸⁴⁻⁸⁶. En el estudio en niños la aplicación de pimecrolimus aumentaba de forma discretamente significativa el número global de infecciones víricas (verrugas, herpes, exantemas, moluscos, pitiriasis rosada), pero no si se analizaba cada infección individualmente. En adultos se observaba un aumento de incidencia de herpes labial. La ascomicina no tiene potencial atrofógeno⁸⁸.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los leucocitos de los pacientes atópicos tienen una actividad aumentada de la fosfodiesterasa de la adenosinmonofosfato (AMP). Ello determina una disminución del AMP intracelular, produciendo niveles anormalmente elevados de mediadores de la inflamación. Los inhibidores de la fosfodiesterasa, al revertir en parte estas alteraciones, pueden ser útiles para el tratamiento de la dermatitis atópica. La administración sistémica de estos compuestos se ha visto limitada por la aparición de náuseas y vómitos. La aplicación tópica de dos de estos compuestos, la cipamfilina y el CP800633, ha demostrado cierta eficacia en estudios muy preliminares^{89,90}.

CONTROL DE LA INFECCIÓN

Es bien sabido que *S. aureus* tiene un papel importante en la exacerbación de la dermatitis atópica⁹¹. Se cree que uno de los principales mecanismos implicados es la secreción de superantígenos⁹². Los superantígenos agravan la dermatitis atópica, no sólo a través de la liberación masiva de citocinas, sino que probablemente también provocan una resistencia al tratamiento con corticoides tópicos induciendo el receptor beta de los glucocorticoides⁹³. Por ello, siempre que haya

exudación, costras o pústulas foliculares, es útil realizar tratamiento con antibióticos tópicos o mejor aún sistémicos. La mayoría de *S. aureus* en niños atópicos son resistentes a la penicilina y cada vez con mayor frecuencia, también a eritromicina, pero son sensibles a cefalosporinas y a amoxicilina más ácido clavulánico. Aunque lo ideal sería obtener siempre un cultivo y antibiograma en los casos de sobreinfección, la mayoría de las veces no es práctico o factible. Las cefalosporinas de primera generación como cefalexina o cefalotina tienen la ventaja de que pueden administrarse dos veces al día y son baratas. Suelen bastar cursos cortos de 7 días. Los antibióticos tópicos poco sensibilizantes como la mupirocina o el ácido fusídico, pueden ser muy útiles para alguna placa concreta de eccema sobreinfectado.

CONTROL DEL PRURITO/ ANTIHISTAMÍNICOS

El control del prurito es uno de los aspectos más problemático en el manejo de la dermatitis atópica. Muchas veces nos encontramos con que se han controlado las lesiones eccematosas, pero el prurito persiste. En estos casos solemos prescribir antihistamínicos sin que haya datos fundados sobre su eficacia. Actualmente se piensa que el prurito de los atópicos no está mediado por histamina y, de hecho, para el control del prurito son más útiles los inhibidores de la secreción de IL-2 (ciclosporina, ascomicina y tacrolimus). En una revisión reciente de medicina basada en la evidencia, Klein y Clark⁹⁴ revisan 16 estudios publicados sobre la utilidad de los antihistamínicos. Ninguno de los estudios incluía un número suficiente de pacientes para alcanzar conclusiones definitivas. De los tres estudios rigurosos controlados con placebo, sólo uno encontraba que los antihistamínicos fueran útiles. El resto de los estudios o bien no estaban controlados con placebo o incluían a menos de 20 pacientes. En casos individuales, los antihistamínicos más sedantes pueden ser útiles para ayudar a conciliar el sueño o retomarlo cuando el niño se despierta a media noche a causa del picor.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Ciclosporina A

El primer macrólido inmunomodulador que se desarrolló fue la ciclosporina. Al igual que el tacrolimus y la ascomicina actúa inhibiendo la transcripción de citocinas a través de la inhibición de la calcineurina. La ciclosporina se utilizó por primera vez en dermatitis atópica en 1987⁹⁵. El primer estudio controlado a doble ciego se publicó en 1991⁹⁶. Posteriormente, otros estudios han demostrado su

eficacia tanto en adultos⁹⁷⁻⁹⁹ como en niños de edad superior a los 2 años^{100,101}. La ciclosporina actúa rápidamente y es muy eficaz para el control de los brotes de dermatitis atópica. Sin embargo, su toxicidad, especialmente renal, limita su uso a largo plazo, por lo que se reserva para brotes graves y resistentes a otros tratamientos¹⁰². Idealmente, una vez controlada la situación con ciclosporina debería pasarse a un tratamiento de estabilización más seguro.

La dosis inicial, en brotes graves de dermatitis atópica, suele ser de 5 mg/ kg/ día repartidos en 2 tomas con reducción de la dosis (1 mg/ kg/ día cada 1-2 semanas), según respuesta clínica, tan pronto como sea posible hasta la supresión total. Existen dos pautas de tratamiento con ciclosporina: tratamientos discontinuos de entre 3 y 4 meses de duración y tratamientos continuados durante al menos un año a dosis muy bajas para evitar rebotes¹⁰¹. El tratamiento continuado consigue un mejor control de la dermatitis atópica, pero la dosis acumulada de ciclosporina suele ser mayor.

La ciclosporina puede producir numerosos efectos adversos como náuseas, dolor abdominal, parestesias, temblor, hiperplasia gingival, hipertricosis e inmunosupresión con aumento de la incidencia de neoplasias cutáneas y linfomas. Sin embargo, el principal problema de la ciclosporina es su toxicidad renal. La ciclosporina está contraindicada en niños que tengan algún tipo de inmunodeficiencia, sean epilépticos o presenten alteraciones renales. No existe una dosis "segura" o un tiempo de utilización "seguro", por lo que su uso debe limitarse al mínimo tiempo posible y a la menor dosis eficaz.

Antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina es muy necesario explicar a los padres que el objetivo es superar el brote, pero que no va a poderse mantener el tratamiento de forma continuada. Por otro lado, hay que obtener una medición basal de la creatinina, función hepática, electrolitos, magnesio y ácido úrico, así como una presión arterial basal. Durante los primeros 2 meses se solicitará una analítica cada 2 semanas y después mensualmente. Es aconsejable medir la presión arterial semanalmente. Si en alguno de los controles se detecta un aumento de la creatinina de más del 30 % del valor basal, un aumento de más de dos veces del valor de las transaminasas o un aumento en dos mediciones seguidas de presión arterial, se recomienda disminuir en el 25 % la dosis y repetir las determinaciones a las 2 semanas. Si la anomalía no se corrige se reduce otro 25 % la dosis y, si aún así persiste la alteración, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

La ciclosporina se metaboliza por la vía del citocromo P-450 por lo que antes de iniciar el tratamiento hay que avisar y proporcionar una lista de medicamentos que interactúan con la ciclosporina. Los más relevantes en dermatología son los ma-

crólidos y el itraconazol. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) están contraindicados por ser también nefrotóxicos. Cuando se utiliza en niños es preferible retrasar las vacunaciones, ya que, al menos teóricamente, puede interferir con una correcta inmunización.

Azatioprina

La azatioprina es un análogo sintético de las purinas con acciones inmunosupresoras. En dermatología se ha utilizado sobre todo como agente ahorrador de corticoides en enfermedades ampollasas. En los últimos años se han publicado estudios sobre el tratamiento con azatioprina de la dermatitis atópica grave en adultos y niños, así como excelentes revisiones¹⁰³⁻¹⁰⁷. La azatioprina es un fármaco eficaz, barato y bastante seguro, aunque es lento de acción.

Los principales efectos adversos son la mielotoxicidad y que puede aumentar el riesgo de neoplasia (sobre todo linfomas). Hasta hace poco el riesgo de mielotoxicidad era imprevisible. El descubrimiento de que existe una gran variabilidad, genéticamente determinada, en la actividad de tiopurina metiltransferasa, una de las enzimas implicadas en la metabolización de la azatioprina, ha permitido identificar aquellos pacientes con actividad disminuida y, por tanto, con un mayor riesgo de mielotoxicidad. Por otro lado, hay un subgrupo muy pequeño de pacientes que pueden tener una actividad aumentada y requerirán una dosis superior de azatioprina para mostrar una respuesta terapéutica y que tienen un riesgo superior de hepatotoxicidad. La posibilidad de la medición sistemática de la actividad de tiopurina metiltransferasa ha determinado que se reconsidere el tratamiento con azatioprina^{103,104}.

Recientemente se han valorado la seguridad y eficacia de la azatioprina para el tratamiento de la dermatitis atópica en un estudio retrospectivo que incluyó a 48 niños tratados de edades comprendidas entre 6 y 16 años¹⁰⁴. En este estudio se empleaban dosis iniciales de 2-3,5 mg/kg y, en caso de obtenerse respuesta, se mantenía el tratamiento durante al menos 2 años. La mitad de los pacientes obtenían una respuesta excelente (curación o mejoría de más del 90 %) requiriendo un mínimo de 4 semanas de tratamiento. La mayoría de los pacientes que habían sido iniciados a 2 mg/kg requirieron una aumento de dosis a 3 mg/kg, por lo que la recomendación actual de los autores es empezar con 3 mg/kg. Ningún paciente desarrolló neutropenia, aunque sí encontraron linfopenias transitorias y alteraciones de la transaminasas que no obligaron a disminuir las dosis. Los autores recomiendan realizar analíticas sanguíneas antes de iniciar el tratamiento, a las 3 semanas, 12 semanas y después cada 3 meses. No se

observó un aumento de infecciones, ni de incidencia de neoplasias malignas, aunque el tiempo de seguimiento es insuficiente. La experiencia en adultos apunta que la azatioprina aumenta el riesgo de neoplasias linfoproliferativas, sobre todo en pacientes de más de 60 años tratados durante más de 5 años.

En resumen, la azatioprina es una alternativa terapéutica para atopias refractarias con un perfil de seguridad probablemente superior a la ciclosporina y más barata, pero de acción más lenta y de menor eficacia.

Mofetilmicofenolato

El mofetilmicofenolato es un agente inmunosupresor utilizado mayoritariamente en el trasplante de órganos. En dermatología se ha empleado sobre todo para psoriasis y enfermedades ampollasas. Actúa inhibiendo la síntesis de purinas bloqueando la respuesta proliferativa de los linfocitos B y T. La experiencia en el tratamiento de dermatitis atópica se limita a la población adulta y a estudios abiertos con pocos pacientes¹⁰⁸⁻¹¹². El perfil de seguridad es superior al de la ciclosporina y al de la azatioprina.

Otros fármacos inmunosupresores

El metotrexato es un fármaco inmunosupresor muy utilizado en dermatología, raramente se ha empleado para el manejo de la dermatitis atópica. Inicialmente se intentó una pauta de dosificación semanal, similar a la que se utiliza para el tratamiento de la psoriasis, sin demasiada respuesta. Últimamente se ha empleado con dosificaciones más frecuentes, de 5 a 7 días a la semana no sólo en la dermatitis atópica, sino también en asma con mejores resultados¹¹³.

El interferón gamma también se ha empleado con éxito en una minoría de pacientes, adultos y niños con dermatitis atópica grave. Sin embargo, es un fármaco poco atractivo para el tratamiento de la dermatitis atópica en niños porque es extremadamente caro y obliga a tres inyecciones subcutáneas semanales.

La inmunoglobulina intravenosa se ha demostrado eficaz en casos aislados¹¹⁴⁻¹¹⁶. Por el contrario, recientemente se ha publicado un estudio ciego con 10 pacientes adultos con dermatitis atópica grave, sin resultados beneficiosos¹¹⁷. Esta variabilidad de respuesta, junto con el coste elevado hacen que no sea una alternativa que deba tenerse en cuenta en el tratamiento de la dermatitis atópica en niños.

FOTOTERAPIA

La fototerapia con psoraleno y luz ultravioleta (PUVA) es una alternativa al tratamiento sistémico en atopias graves. Es un tratamiento eficaz pero lento en acción, siendo especialmente útil como tratamiento de mantenimiento o para evitar nuevos brotes durante la retirada de tratamientos sistémicos. En los niños raramente se utiliza fototerapia para el tratamiento de la dermatitis atópica por varios motivos. En primer lugar es un tratamiento incómodo, ya que obliga al absentismo escolar de los niños y laboral de los padres, varios días a la semana durante varias semanas, lo que no hace más que deteriorar aún más la calidad de vida de estos pacientes y sus familias. Por otro lado, el riesgo de cáncer cutáneo es otro factor limitante. Por último, en los niños tratados con PUVA es difícil asegurar una protección ocular el resto del día. La American Academy of Pediatrics contraindica relativamente el tratamiento en niños de edad inferior a los 12 años. A pesar de todo, en casos seleccionados este tratamiento puede ser muy útil en los niños atópicos^{118,119}. Sheehan et al¹¹⁹ publicaron su experiencia en el tratamiento con PUVA de la dermatitis atópica infantil. Dos tercios de los pacientes conseguían una respuesta excelente con 18 sesiones y el 84 % de los niños se mantenían en remisión tras una retirada gradual del tratamiento después de un promedio de 9 meses de tratamiento o alrededor de 60 sesiones. En este estudio no se observaron efectos considerables a corto y medio plazo.

También se ha utilizado la radiación ultravioleta B de banda estrecha en el tratamiento de la dermatitis atópica¹²⁰, aunque no se han realizado estudios en niños. Teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la fototerapia en la dermatitis atópica, en un país como el nuestro, lo que sí puede recomendarse es una mayor exposición al sol natural.

CONCLUSIÓN

En el manejo de la dermatitis atópica en la infancia, como en el de cualquier enfermedad crónica, el aspecto más importante para el éxito del tratamiento reside en establecer una correcta relación médico-paciente, ofrecer una información precisa sobre la naturaleza la enfermedad, explicar cuál es el objetivo del tratamiento y escoger de forma consensuada con los padres la intervención terapéutica más adecuada en cada situación. Partiendo de la base de que no existe ninguna alternativa terapéutica que asegure una "curación" definitiva, el manejo de la dermatitis atópica en la infancia comprende un tratamiento de base o cuidados generales de la piel atópica consistente en una hidratación correcta

y evitación de desencadenantes, un tratamiento de "choque" con corticoides o inmunomoduladores tópicos y un tratamiento de mantenimiento en momentos menos agudos. Es en este último aspecto, el tratamiento de mantenimiento, en el que los nuevos inmunomoduladores tópicos probablemente van a suponer un gran paso adelante. Por último, en situaciones extremas en que las medidas tópicas fallen, disponemos de tratamientos sistémicos eficaces, de los que se conocen cada vez mejor sus toxicidades y cómo minimizarlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:522-9.
2. Schultz LF. Atopic dermatitis: An increasing problem. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:51-3.
3. Roth HL, Kierland RR. The natural history of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1964;89:209-14.
4. Graham-Brown RA. Atopic dermatitis: Predictions, expectations, and outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: S61-S3.
5. Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;S64-S6.
6. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol* 2001;144:104-10.
7. Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999;140:268-72.
8. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999;141:1067-75.
9. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol* 2000;80:430-4.
10. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: Its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997;76:159-62.
11. Herd RM. The financial impact on families of children with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2002;138:819-20.
12. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, et al. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:361-70.
13. Ohya Y, Williams H, Steptoe A, et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:852-7.
14. Staab D, Von Rueden U, Kehrt R, et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13: 84-90.
15. Chavigny JM, Adiceom F, Bernier C, Debons M, Stalder JF. Ecole de l'atopie, evaluation d'une experience d'education therapeutique chez 40 malades. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1003-7.

16. Cambazard F, Michel JL. Les traitements actuels de la dermatite atopique chez l'enfant. *Revue du Praticien* 2000;50: 1355-60.
17. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2000;18:1-11.
18. Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:559-66.
19. Thestrup-Pedersen K. Treatment principles of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:1-9.
20. Abeck D, Strom K. Optimal management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:41-6.
21. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
22. Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:352-8.
23. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998;78:27-30.
24. Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: A study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995;75:429-33.
25. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:321-4.
26. Visscher MO, Chatterjee R, Ebel JP, LaRuffa AA, Hoath SB. Biomedical assessment and instrumental evaluation of healthy infant skin. *Pediatr Dermatol* 2002;19:473-81.
27. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1991;283:219-23.
28. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: An etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991;96:523-6.
29. Man MM, Feingold KR, Thornfeldt CR, Elias PM. Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair. *J Invest Dermatol* 1996;106:1096-101.
30. Coderch L, López O, De La MA, Parra JL. Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:107-29.
31. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: Changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 198-208.
32. Loden M, Barany E. Skin-identical lipids *versus* petrolatum in the treatment of tape-stripped and detergent-perturbed human skin. *Acta Derm Venereol* 2000;80:412-5.
33. Eedy DJ, Graham-Brown RA. Atopiform dermatitis: What's in a name? *Br J Dermatol* 2002;147:415-7.
34. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347:15-8.
35. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, et al. Effect of host dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;143:379-84.
36. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, et al. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;145: 70-4.
37. Peroni DG, Chatzimichail A, Boner AL. Food allergy: What can be done to prevent progression to asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:44-51.
38. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allerg Clin Immunol* 1999;104: S114-S22.
39. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-7.
40. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669-75.
41. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101:E8.
42. Niggemann B. Atopy Patch Test (APT)-its role in diagnosis of food allergy in atopic dermatitis. *Indian J Pediatr* 2002;69:57-9.
43. Turjanmaa K. "Atopy patch tests" in the diagnosis of delayed food hypersensitivity. *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34: 95-7.
44. Lever R. The role of food in atopic eczema. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S57-S60.
45. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: Follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90.
46. Zeiger RS. Dietary manipulations in infants and their mothers and the natural course of atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:33-43.
47. Zeiger RS. Prevention of food allergy in infancy. *Ann Allergy* 1990;65:430-42.
48. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: A randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:72-89.
49. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:47-58.
50. Queille C, Pommarede R, Saurat JH. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol* 1984;1:246-53.
51. McLean CJ, Lobo RF, Brazier DJ. Cataracts, glaucoma, and femoral avascular necrosis caused by topical corticosteroid ointment. *Lancet* 1995;345:330.
52. Ruiz-Maldonado R, Zapata G, Lourdes T, Robles C. Cushing's syndrome after topical application of corticosteroids. *Am J Dis Child* 1982;136:274-5.
53. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999;140:1114-21.
54. Faergemann J, Christensen O, Sjøvall P, et al. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:393-6.

55. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147:528-37.
56. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
57. Goodyear HM, Spowart K, Harper JL. "Wet-wrap" dressings for the treatment of atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1991;125:604.
58. Devillers AC, Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Treatment of refractory atopic dermatitis using "wet-wrap" dressings and diluted corticosteroids: Results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002;204:50-5.
59. Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: Influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000;143: 999-1004.
60. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: The drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol* 1999;135: 574-80.
61. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:100-14.
62. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:816-21.
63. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:637-44.
64. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S28-S38.
65. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S47-S57.
66. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547-55.
67. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho VC, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allerg Clin Immunol* 2002;109:539-46.
68. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S58-S64.
69. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
70. Koo JYM, Fleischer A PDMC. Tacrolimus Ointment 0,1 % Is Safe and Effective in the Treatment for Atopic Dermatitis: Final Results of a Large (Over 7000 Patients) Open-Label Study. Poster p 22. Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco.
71. Paller A, Hanifin J, Eichenfield L, Clark R. Tacrolimus Ointment Is Safe and Effective Treatment for Atopic Dermatitis Long Term (More Than 3 Years). Poster p 24 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco March 20-26, 2003.
72. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: A phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:69-76.
73. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111: 396-8.
74. Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S39-S46.
75. Kawakami T, Soma Y, Morita E, et al. Safe and effective treatment of refractory facial lesions in atopic dermatitis using topical tacrolimus following corticosteroid discontinuation. *Dermatology* 2001;203:32-7.
76. Fleischer AB Jr, Ling M, Eichenfield L, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:562-70.
77. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 196-7.
78. Harper J, Green A, Scott G, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:781-7.
79. Griffiths CE. Ascomycin: An advance in the management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:679-81.
80. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:63-8.
81. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:805-9.
82. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1 % in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
83. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1 % in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003;142:155-62.
84. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
85. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
86. 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;205:271-7.

87. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, et al. SDZ ASM 981: An emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-94.
88. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: A randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144:507-13.
89. Griffiths CE, Van Leent EJ, Gilbert M, Traulsen J, Cipamyflin SG. Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamyflin cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:299-307.
90. Hanifin J, Chan SC, Cheng JB, et al. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and *in vivo* anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996;107:51-6.
91. Abeck D, Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl 53):13-6.
92. Leung DY. Atopic dermatitis and the immune system: The role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S13-S6.
93. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:782-7.
94. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-5.
95. Van Joost T, Stolz E, Heule F. Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin disease. *Arch Dermatol* 1987;123:166-7.
96. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:137-40.
97. Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-30.
98. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136:76-81.
99. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993;129:422-30.
100. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1016-21.
101. Harper JJ, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: Short course *versus* continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
102. Harper JJ, Berth-Jones J, Camp RD, et al. Cyclosporin for atopic dermatitis in children. *Dermatology* 2001;203:3-6.
103. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-30.
104. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-15.
105. Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. The use of azathioprine in severe adult atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998;11:137-40.
106. Lear JT, English JS, Jones P, Smith AG. Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:642-3.
107. Meggitt SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:369-75.
108. Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001;144:638-9.
109. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil [comment]. *Br J Dermatol* 1999;141:175-6.
110. Grundmann-Kollmann M, Kaufmann R, Zollner TM. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001;145:351-2.
111. Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;143:1324-6.
112. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;143:385-91.
113. Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992;89:635-9.
114. Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 1998;134:80-6.
115. Jolles S, Hughes J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: A report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000;142:551-4.
116. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin treatment for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:3-7.
117. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:518-22.
118. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JL. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. *Br J Dermatol* 1988;118:791-5.
119. Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: An update. *Br J Dermatol* 1993;129:431-6.
120. Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA *versus* narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;142:39-43.