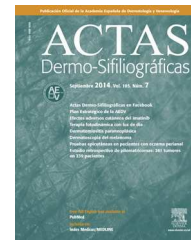




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Manejo diagnóstico y terapéutico de la urticaria crónica por el dermatólogo y papel del servicio de dermatología



Diagnostic and Therapeutic Management of Chronic Urticaria by Dermatologists and the Role of Dermatology Departments

A.M. Giménez-Arnau^{a,*}, J. Vilar Alejo^b, D. Moreno Ramirez^c y en nombre de Grupo de Opinión de Urticaria[◇]

^a Hospital del Mar, Institut Mar d'Investigació Mèdiques, Barcelona, España

^b Universitat Autònoma, Barcelona Hospital Universitario Negrin de Gran Canaria, España

^c Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

El pasado mes de junio del año 2014 un grupo de dermatólogos, reunidos en Madrid, tuvimos ocasión de reflexionar acerca de nuestro papel ante una enfermedad cutánea muy prevalente, la urticaria crónica. Esta reflexión común es consecuencia de los avances que en los últimos 5 años se han producido en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes que sufren prácticamente a diario en su piel de habones y/o angioedema, así como de síntomas específicamente cutáneos como es el prurito. Durante el año 2014 se han producido una serie de acontecimientos científicos y también sociales (e.g. primer día mundial de la urticaria) que han permitido recuperar el interés que la urticaria crónica debiera haber tenido desde siempre entre los dermatólogos. La urticaria se reubica en el lugar que le corresponde tanto por prevalencia, interés científico o impacto social y económico. La reciente publicación de la actualización de guías de manejo clínico¹, el advenimiento de nuevos conocimientos patogénicos de la enfermedad, la demanda social que deriva de la organización de los pacientes afectos y especialmente la aprobación de más eficaces

y seguras herramientas terapéuticas contribuyen a ello. El beneficio que muchos pacientes pueden obtener del mejor manejo de una enfermedad que soportan a menudo aisladamente, abre una oportunidad de mejora en nuestro quehacer como médicos especialistas en el cuidado de la piel y del sujeto enfermo. Fruto de esta reflexión es esta nota. El objetivo de la misma es estimular al dermatólogo en la mejora de su nivel de conocimiento de la enfermedad, del manejo de la misma en su práctica clínica diaria, pudiendo devenir en la creación de un centro de referencia en su entorno. Con el objetivo de poder extrapolar la experiencia de cada dermatólogo al lenguaje científico nacional e internacional, el conjunto del documento refleja aquello que globalmente representa el avance en el diagnóstico y manejo de la urticaria crónica.

La urticaria, una enfermedad de la piel

La urticaria es una enfermedad que afecta a la piel y a las mucosas, caracterizada por la presencia de habones. Esta lesión elemental de la piel muestra un edema de tamaño variable rodeado por un eritema periférico. Esencialmente es peculiar por su carácter evanescente, desapareciendo en horas sin dejar secuelas. Típicamente el paciente aqueja un síntoma específico de las enfermedades cutáneas, prurito intenso y ocasionalmente sensación de ardor y dolor. No

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 22505aga@comb.cat (A.M. Giménez-Arnau).

◇ Más información sobre los componentes del Grupo de Opinión de Urticaria se encuentra disponible en el [anexo 1](#).

Tabla 1 Clasificación de la urticaria crónica

Subtipos de urticaria crónica	
Urticaria crónica espontánea	Urticarias inducibles
Aparición espontánea de habones, angioedema o ambos ≥ 6 semanas debido a una causa conocida ^a o desconocida	Urticaria física Dermografismo sintomático ^b Afrigore ^c Presión retardada ^d Solar Calor ^e Angioedema vibratorio Colinérgica Contacto Acuagénica

^a Por ejemplo, autoinmunidad definida por anticuerpos funcionales.

^b También llamada urticaria facticia o dermatográfica.

^c O urticaria por contacto con frío.

^d O urticaria por presión.

^e O Urticaria por contacto con calor.

es excepcional la presencia concomitante de angioedema —definido como un edema de la dermis e hipodermis eritematoso o no, que se mantiene hasta unas 72 h, resolviéndose sin dejar secuelas epidérmicas o dérmicas y afectando frecuentemente a las mucosas—. De hecho, y de acuerdo con la definición consensuada más recientemente publicada, la urticaria es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de habones, angioedema o ambos¹. Esta definición incluye, pues, pacientes afectados de habones con o sin angioedema, así como pacientes que exclusivamente muestran angioedema mediado por histamina.

La urticaria es una enfermedad cutánea frecuente. Se estima que entre un 8-20% de la población es susceptible de experimentar por lo menos un episodio de urticaria a lo largo de su vida²⁻⁷. En función de su curso clínico, diferenciamos la urticaria aguda, de menos de 6 semanas de duración, y la urticaria crónica de más de 6 semanas de duración. La prevalencia puntual y la prevalencia durante un año de urticaria crónica se ha descrito entre un 0,1-0,6%^{5,8} y un 0,8%⁹ respectivamente. Es precisamente la urticaria crónica, ya sea espontánea o inducible (tabla 1), la que constituye un reto diagnóstico y terapéutico.

En las formas crónicas el desarrollo diario o casi diario, durante meses o años, de los signos y síntomas altera extraordinariamente la calidad de vida y la actividad laboral de los pacientes. La interferencia con el sueño ocasionado por el prurito, la desfiguración facial, así como la incapacidad de andar o de movilizar las articulaciones de los tobillos o de las manos son aspectos vinculados al curso de la enfermedad que resultan muy incapacitantes. El curso de la urticaria crónica espontánea durante meses, e incluso años, es impredecible. Ello puede aplicarse también a la urticaria crónica inducible, provocada por fricción, frío, radiación solar, etc. (tabla 1). La concomitancia de 2 o más tipos de urticaria crónica (e.g. urticaria crónica espontánea y urticaria por presión retardada) no es infrecuente.

Existe poca información acerca de la duración de los episodios de urticaria crónica. La mayoría de los pacientes

muestran síntomas durante más de un año y una considerable proporción de los mismos hasta 3 y 5 años, siendo excepcionales los periodos continuos más prolongados de hasta más de 10 años⁹. Es sabido que ciertos pacientes sufren a lo largo de su vida varios episodios de urticaria crónica que se prolongan durante meses o años.

Diagnóstico y manejo de la urticaria crónica

El paciente con urticaria crónica es un usuario habitual de los servicios médicos, ya sea en las áreas de urgencia, en las áreas básicas de salud o en los hospitales. Su atención médica es abordada por diversos tipos de especialistas, incluyendo médicos de asistencia primaria, internistas, alergólogos y dermatólogos, muchas veces con resultados irregulares e insatisfactorios, derivados de la variabilidad clínica de la urticaria y del desconocimiento del correcto manejo de esta enfermedad. Como ante cualquier enfermedad de la piel, de las mucosas y de sus anejos, se hace imprescindible la implicación de los dermatólogos como especialistas centrales insustituibles en la coordinación de los profesionales que pueden estar implicados en la asistencia sanitaria de los pacientes con urticaria crónica.

Para el correcto manejo terapéutico de la urticaria es necesario establecer un diagnóstico cierto de urticaria respecto de otros procesos cutáneos (e.g., urticaria vasculitis) y sistémicos (e.g. síndromes autoinflamatorios o enfermedad celiaca), así como un diagnóstico preciso del tipo de urticaria¹. En este sentido la formación especializada del dermatólogo garantiza, por los contenidos curriculares y la experiencia clínica adquirida, un diagnóstico diferencial adecuado. El diagnóstico se basa en una correcta historia clínica que incluye una anamnesis bien estructurada. Es indispensable siempre, e independientemente de la experiencia adquirida en el manejo de estos pacientes, el reconocimiento como lesión elemental de las correctas características clínicas del habón y del angioedema.

De acuerdo con la guías de buena práctica clínica es recomendable el manejo individualizado de cada paciente. Este programa personal debiera tener en cuenta la duración de la enfermedad, la evolución de los episodios previos de urticaria, las características de los habones y su localización, la presencia o no de angioedema, los factores desencadenantes y exacerbantes, la gravedad de la enfermedad, la interferencia con la calidad de vida, la concomitancia de diferentes tipos de urticaria, las comorbilidades asociadas, así como la respuesta a tratamientos previos.

El objetivo terapéutico establecido por consenso¹ sería la obtención de un rápido y completo control de los síntomas empleando la medicación más eficaz y más segura. De acuerdo con la experiencia clínica actual, el tratamiento tendrá que mantenerse durante un periodo largo de tiempo, adaptándose a la evolución de los síntomas. Basándose en su perfil de seguridad y eficacia la primera y segunda línea de tratamiento incluye el empleo de antihistamínicos H1 de segunda generación inicialmente a dosis autorizadas, o de forma continua a dosis hasta un máximo de 4 veces las dosis autorizadas. Si ello no es eficaz la tercera línea de tratamiento recomienda añadir terapéutica anti-IgE, ciclosporina A o anti-leucotrieno¹. El adecuado control de los factores

Tabla 2 Escalas de actividad y calidad de vida disponible y aplicable

<i>Urticaria crónica espontánea</i>
Índice de actividad de urticaria- <i>Urticaria Activity Score (UAS)</i> ¹
Cuestionario específico calidad de vida, CU-QoL ^{11,12}
<i>Angioedema</i>
Índice de actividad de angioedema- <i>Angioedema Activity Score (AAS)</i> ¹³
Cuestionario específico calidad de vida, AE-QoL ¹⁴
<i>Test de control de urticaria-Urticaria Control Test (UCT)</i> ¹⁵

desencadenantes y exacerbantes conocidos en cada caso y evitables, así como el abordaje terapéutico precoz, garantizan el éxito en la terapia, permitiendo a los pacientes una mejor calidad de vida y una rápida normalización de su actividad laboral.

Actualizar el manejo adecuado del paciente con urticaria crónica

La progresión en el conocimiento fisiopatogénico, el desarrollo de nuevas herramientas útiles para el manejo del paciente en la consulta diaria (tabla 2), las innovaciones instrumentales disponibles para el diagnóstico de las urticarias inducibles y la revolución terapéutica consecuencia de la demostrada eficacia del primer anticuerpo monoclonal para controlar con éxito los casos más graves de urticaria crónica espontánea, obliga a actualizar y redefinir el papel del dermatólogo y de los servicios de dermatología en el manejo de estos pacientes. El conocimiento por el dermatólogo del manejo adecuado de la urticaria se mantiene como objetivo de actualización permanente. De hecho, se incluye en el currículo de pregrado, en la formación del especialista y es tema recurrente en todas las reuniones científicas de la especialidad de dermatología tanto a nivel nacional como internacional.

El diagnóstico de la urticaria aguda o crónica, espontánea o inducible, fundamentado en la historia clínica, el cuestionario guiado y la exploración física es realizado habitualmente en la consulta externa de dermatología. Un dermatólogo entrenado puede hacer una valoración exacta del estado de actividad, del impacto en la calidad de vida y del grado de control de la urticaria y del angioedema mediante el empleo de los instrumentos validados disponibles (tabla 2)^{1,10-15}. Estas herramientas ayudan al facultativo a indicar y monitorizar la mayoría de los tratamientos para controlar los episodios de urticaria crónica.

En relación con las pruebas complementarias las guías recientemente publicadas de manejo de la urticaria crónica recomiendan hacer un uso racional de las mismas limitando las pruebas de rutina al hemograma, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y a la recomendación de evitar los antiinflamatorios no esteroideos^{1,16}. Sin embargo, el paciente afecto de urticaria crónica reclama y tiene el derecho a ser estudiado para identificar las causas y los factores desencadenantes probablemente implicados. Así, el programa diagnóstico de extensión recomendado en pacientes de larga evolución o con síntomas graves incluye

investigar según la historia clínica infecciones crónicas, hipersensibilidad inmediata, autoanticuerpos funcionales, función tiroidea, urticarias inducibles^{17,18}, autorreactividad sérica¹⁹, triptasa o el estudio patológico del habón.

El paciente con urticaria crónica, el dermatólogo y el servicio de dermatología

La urticaria, junto con la dermatitis atópica (20% en niños y 1-3% de adultos)²⁰, el eczema crónico de manos (prevalencia puntual del 4%, prevalencia de un año 10% y prevalencia a lo largo de la vida del 15%)¹⁰ o la creciente diversidad de las reacciones adversas cutáneas provocadas por fármacos son el sustrato de una clásica subespecialización de la dermatología, la inmunología y alergia cutánea. La piel es en sí misma un órgano con funciones inmunológicas peculiares, y el paciente que requiere atención especializada en este sentido ha de ser considerado globalmente por su dermatólogo. El servicio de dermatología está dotado de personal humano e instrumental específico para el estudio de los problemas cutáneos de origen ambiental o inmunológico relacionados con cada una de las enfermedades previamente especificadas. Así, por ejemplo, en relación con la urticaria crónica espontánea grave el diagnóstico diferencial con las urticarias crónicas inducibles requiere de protocolos y técnicas instrumentales disponibles en áreas especializadas de las unidades o servicios de dermatología de referencia (tabla 3)¹. El correcto diagnóstico de las urticarias inducibles precisa el empleo de las pruebas de provocación estandarizadas. La valoración de los umbrales de aparición de los síntomas es muy útil para valorar la gravedad, tomar una decisión terapéutica y monitorizar la eficacia de un tratamiento^{17,18}. Los métodos empleados están sujetos a modificaciones que dependen de la evolución del conocimiento fisiopatogénico de la enfermedad, de los intereses de investigación de las áreas especializadas y de las implicaciones terapéuticas de cada individuo estudiado.

El manejo de la urticaria aguda o crónica, espontánea o inducible, llevado a cabo en la consulta externa de dermatología se apoya en la experiencia propia y ajena recogida en la literatura. Las guías recientemente publicadas dan recomendaciones terapéuticas de acuerdo con el grado de evidencia y el consenso de un amplio y representativo grupo de expertos¹. Este documento ofrece al dermatólogo experimentado una información basada en la evidencia científica que puede valorar de forma crítica en función de su experiencia, y al dermatólogo joven una base científica sólida con la que iniciar el manejo racional del paciente que sufre de urticaria crónica. El dermatólogo con interés en urticaria puede obtener conocimiento de excelencia en el manejo de la urticaria a través de los programas de formación desarrollados a nivel internacional como escuelas de urticaria certificadas por *Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN)* o el *European Centre for Allergy Research Foundation (ECARF)* y nacional como el curso de urticaria de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV).

En principio, cualquier dermatólogo interesado debiera ser capaz de manejar un paciente con urticaria crónica espontánea o inducible. No obstante, como cualquier enfermedad dermatológica, la gravedad de la enfermedad, el

Tabla 3 Pruebas diagnósticas complementarias en el estudio de la urticaria crónica

Tipos	Subtipos	Pruebas diagnósticas de rutina	Pruebas diagnósticas de extensión para identificar factores desencadenantes
Urticaria espontánea	Urticaria aguda	Ninguna	Ninguna
	Urticaria crónica	Fórmula leucocitaria, velocidad sedimentación globular, proteína C reactiva Eliminar potenciales fármacos desencadenantes (e.g. AINE)	Infección (e.g. <i>Helicobacter pylori</i>) Alergia tipo I Autoanticuerpos funcionales Función tiroidea y anticuerpos Provocación urticaria inducible Dieta libre de pseudoalérgenos 3 semanas Triptasa Prueba del suero autólogo Prueba del plasma autólogo Biopsia cutánea
Urticaria inducible	Por frío	Provocación con frío y valoración de umbrales	Ninguna
	Por presión retardada	Provocación con presión	Ninguna
	Por calor	Provocación con calor y valoración de umbrales	Ninguna
	Solar	Provocación con UV y luz visible	Descartar otras fotodermatosis
	Dermografismo sintomático	Provocación dermografismo	Hemograma, VSG, PCR
	Acuagénica	Provocación contacto con agua	Ninguna
	Colinérgica	Ejercicio y baño caliente	Ninguna
De contacto	Provocación cutánea (e.g. prick test o prick by prick)	Ninguna	

Fuente: Zuberbier et al.¹.

grado de incapacitación ocasionada, las implicaciones profesionales o la refractariedad a la terapéutica requiere atención especializada en unidades integradas para su estudio en el ámbito hospitalario y universitario. El servicio de dermatología debiera estar dotado, en su sección destinada al estudio de las enfermedades inmunológicas y alérgicas cutáneas, de la instrumentación mínima no solo para el estudio completo de los distintos tipos de urticaria, sino para un completo abordaje terapéutico. Ello facilitará realizar el correcto diagnóstico diferencial con otros procesos cutáneos para implementar la mejor terapia según el caso. Tratamientos especiales que incluyen tanto herramientas farmacológicas como biológicas, o protocolos de inducción a la tolerancia que requieren de una infraestructura especial (e.g. urticaria por frío y solar).

El dermatólogo y la educación del paciente, crucial en urticaria crónica

Conseguir el adecuado cumplimiento de un tratamiento que será prolongado es importante. En este sentido, la información y educación que reciba el enfermo es crucial, y el principal responsable de la misma es el facultativo. Así pues, es responsabilidad del dermatólogo establecer el vínculo adecuado para que el paciente conozca qué es lo que tiene, cuál es el pronóstico, la realidad de los factores desencadenantes o mantenedores implicados en cada caso y,

en definitiva, qué puede esperar del tratamiento recomendado. El plan terapéutico debería quedar definido desde el inicio, siendo deseable el control precoz de la enfermedad empleando la terapia más eficaz y la más segura posible.

Conclusión, un camino para mejorar en el manejo de la urticaria

La urticaria es una enfermedad frecuente en las consultas de Dermatología. Cualquier dermatólogo debiera estar capacitado para establecer el diagnóstico del tipo de urticaria, valorar la actividad de la enfermedad, indicar las pruebas complementarias diagnósticas imprescindibles para el diagnóstico diferencial (e.g. urticaria vasculitis, síndromes autoinflamatorios, etc.), informar al paciente del protocolo de estudio, así como del plan terapéutico que va a iniciar. El especialista en dermatología responsable de estos pacientes en las unidades o servicios de referencia ha de tener la habilidad de confirmar el diagnóstico inicial, valorar la gravedad y la repercusión diaria del cuadro, así como identificar mediante pruebas funcionales adaptadas a cada caso los factores etiológicos implicados y su intensidad. De este modo se hace factible la monitorización de la eficacia y seguridad de los tratamientos administrados, cuidando siempre los aspectos relacionados con la formación del paciente.

El diagnóstico y manejo global del paciente afecto de urticaria crónica grave es siempre un reto para el paciente

y para el dermatólogo. Los avances en el conocimiento de la enfermedad, las nuevas herramientas de monitorización y la eficacia de las terapias biológicas facilitan el éxito terapéutico y mejoran el estado de bienestar del paciente. En este escenario el dermatólogo tiene un papel fundamental. La atención especializada en dermatología debiera servir para coordinar a los profesionales que intervengan en la atención sanitaria de los pacientes con urticaria, y ello tanto desde la consulta externa como, si así fuera necesario, de las unidades y servicios de dermatología de referencia para el estudio y la investigación de la urticaria crónica.

Agradecimientos

A Novartis, por su contribución a la logística de la reunión de trabajo.

Appendix A. Grupo de Opinión de Urticaria/Urticaria Opinion Group

Jose Carlos Armario Hita, Diego de Argila, Virginia Fernández Redondo, Jesús Gardeazabal, Ana M. Giménez-Arnau, David Moreno Ramirez, Javier Ortiz de Frutos, Esther Serra-Baldrich, Juan Francisco Silvestre, Manel Velasco, J. Jaime Vilar Alejo

Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Complejo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela.

Hospital de Cruces, Bilbao.

Hospital del Mar, Institut Mar d'Investigació Mèdiques, Universitat Autònoma, Barcelona.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

Hospital Universitario Dr. Negrín, Gran Canaria.

Bibliografía

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868–87.
- Swinny B. The atopic factor in urticaria. *South Med J*. 1941;34:855–8.
- Sheklon J, Mathews K, Lovell R. The vexing urticaria problem: Present concepts of etiology and management. *J Allergy*. 1954;25:525–60.
- Gaig O, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero M, Dominguez F, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14:214–20.
- Bakke P, Gulsvik A, Eide G. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy*. 1990;45:515–22.
- Herrmann-Kunz E. Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland. *Gesundheitswesen*. 1999;61:100–5.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: A representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:869–73.
- Hellgren L. The prevalence of urticaria in total population. *Acta Alergol*. 1972;27:236–40.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA₂LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317–30.
- Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. Contact Dermatitis. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2010;62:75–87.
- Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: Chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy*. 2005;60:1073–8.
- Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18:426–32.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68:1185–92.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67:1289–98.
- Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the urticaria control test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365–72.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270–7.
- Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—E.A.A.C.I./G.A2L.E.N./E.D.F./U.N.E.V consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009;64:1715–21.
- Martinez-Escala ME, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: A prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:278–82.
- Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: Evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68:27–36.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1045–60.