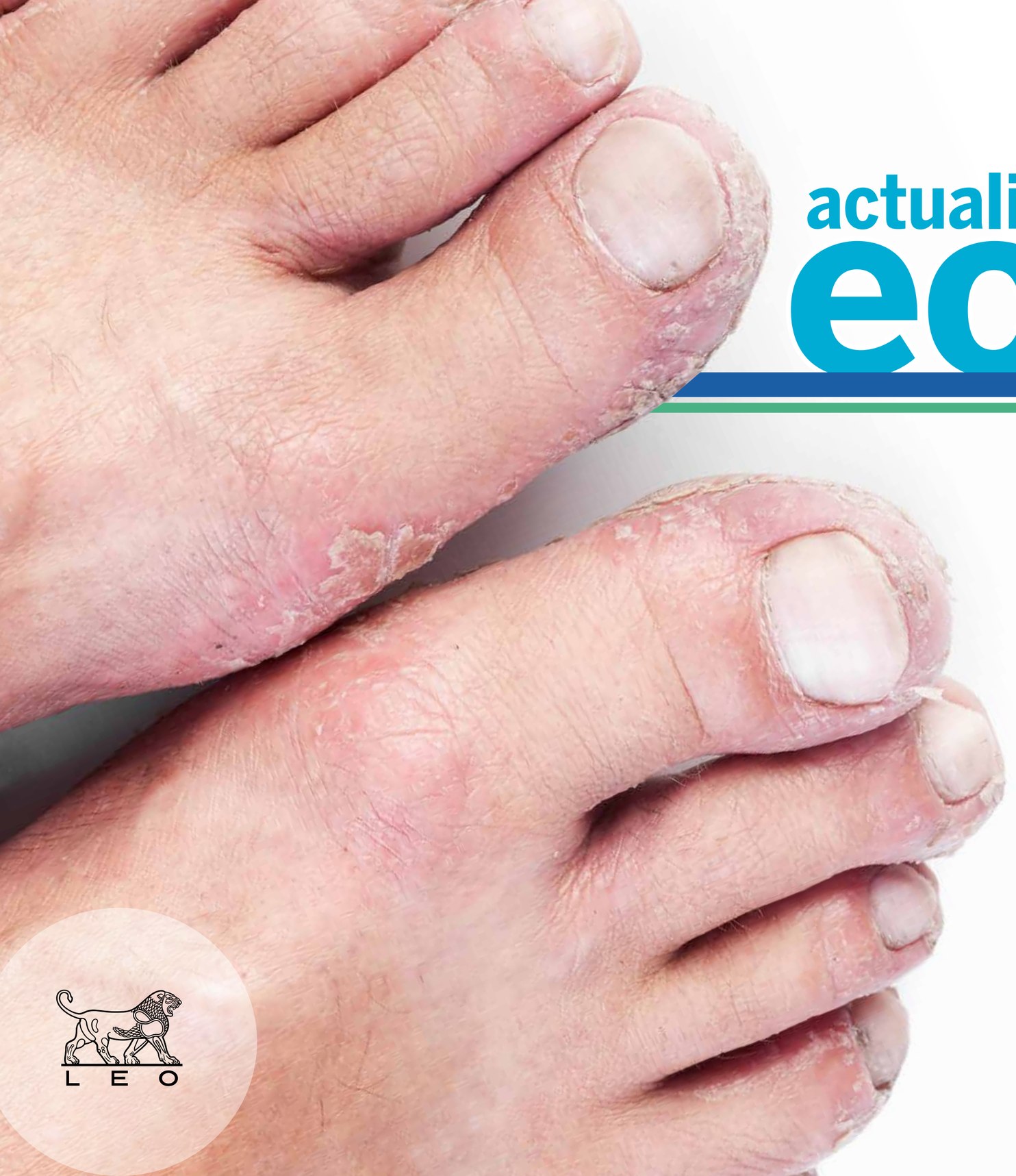

Revista Dermatología

actualizaciones en eccema

Noviembre | Vol. 2 • N.º 1 | 2021

Bibliografía comentada

Recensiones sobre publicaciones en dermatitis atópica

Recensiones en eccemas e inmunología

Revisión clínica

Eccema atópico en edad infantil

Eccema ocupacional

Novedades

Papel de la IL-13 en la dermatitis atópica

MAT-51038 Noviembre 2021

Revista Dermatología

actualizaciones en

eccema

NOVIEMBRE | Vol. 2 • N.º 1 | 2021

Coordinador

Dr. Lluís Puig Sanz
Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Autores

José Carlos Armario Hita
Jefe de Unidad de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz

Raúl de Lucas Laguna
Servicio de Dermatología y Venereología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Javier Ortiz de Frutos
Jefe de Sección del Servicio de Dermatología. Hospital Doce de Octubre. Madrid

Juan Carlos Palazón Cabanes
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

Lucía Quintana Castanedo
Servicio de Dermatología y Venereología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Esther Serra-Baldrich
Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Juan Francisco Silvestre Salvador
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

©2021 Laboratorios LEO Pharma, S.A.

Diseño, realización y cordinación editorial:

IMC INTERNATIONAL MARKETING & COMMUNICATION, S. A.
Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-766-5
Soporte válido: 3/20-R-CM

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

índice

Editorial 2

Bibliografía comentada 3

Recensiones sobre publicaciones en dermatitis atópica **3**

1. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, Spuls PI, Gerbens LAA, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. Br J Dermatol. 2021 Jan 4. doi: 10.1111/bjd.19751. Epub ahead of print. PMID: 33393074. 3

2. Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, Guttman-Yassky E, Phipatanakul W. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar;9(3):1053-65. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.034. PMID: 33685604; PMCID: PMC7951162. 3

3. Ständer S. Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12): 1136-43. doi: 10.1056/NEJMra2023911. PMID: 33761208. 4

4. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al.; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1101-12. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207. 4

5. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jan 13:S0091-6749(21)00007-5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.001. Epub ahead of print. PMID: 33453290. 4

6. Yi JZ, McGee JS. Epigenetic-modifying therapies: An emerging avenue for the treatment of inflammatory skin diseases. Exp Dermatol. 2021 Mar 22. doi: 10.1111/exd.14334. Epub ahead of print. PMID: 33752257. 4

7. Bin L, Malley C, Taylor P, Preethi Boorgula M, Chavan S, Daya M, et al. Whole genome sequencing identifies novel genetic mutations in patients with eczema herpeticum. Allergy. 2021 Feb 6. doi: 10.1111/all.14762. Epub ahead of print. PMID: 33548076. 5

Recensiones en eccemas e inmunología **5**

- Damiani G, Gironi LC, Kridin K, Pacifico A, Buja A, Bragazzi NL, et al. Young Dermatologist Italian Network, Savoia P. Mask-induced Koebner phenomenon and its clinical phenotypes, real life study focusing on 873 dermatological consultations during COVID-19 pandemics. Dermatol Ther. 2021 Mar;34(2):e14823. doi: 10.1111/dth.14823. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33527560. 5
- Loman L, Dierks GFH, Schuttelaar MLA. Three cases of non-atopic hyperkeratotic hand eczema treated with dupilumab. Contact Dermatitis. 2021 Feb;84(2):124-7. doi: 10.1111/cod.13693. Epub 2020 Oct 1. PMID: 32864776. 5
- Goodier MC, DeKoven JG, Taylor JS, Sasseville D, Fowler JF, Fransway AF, et al. Inter-rater variability in patch test readings and final interpretation using store-forward teledermatology. Contact Dermatitis. 2021 Apr 9. doi: 10.1111/cod.13856. PMID: 33837533. 6
- Brans R, Jakasa I, Goc S, John SM, Kezic S. Stratum corneum levels of inflammatory mediators and natural moisturizing factor in patch test reactions to thiurams and fragrances and their possible role in discrimination between irritant and allergic reactions to hapten mixtures. Contact Dermatitis. 2021 May;84(5):299-307. doi: 10.1111/cod.13746. PMID: 33222241. 6
- Simonsen AB, Ruge IF, Quaade AS, Johansen JD, Thyssen JP, Zachariae C. Increased occurrence of hand eczema in young children following the Danish hand hygiene recommendations during the COVID-19 pandemic. Contact Dermatitis. 2021 Mar;84(3):144-52. doi: 10.1111/cod.13727. PMID: 33085086. 6
- Quaade AS, Simonsen AB, Halling AS, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence and severity of hand eczema in the general population – A systematic review and meta-analysis. Contact Dermatitis. 2021 Feb 6. doi: 10.1111/cod.13804. PMID: 33548072. 6
- Sánchez Pujol MJ, Docampo A, Mercader P, González-Pérez R, Hervella M, Sanz T, et al. Frequency of sensitization to the individual fragrances of fragance mix I and II according to the factors included in the MOALPHA index. Contact Dermatitis. 2021 Feb 3. doi: 10.1111/cod.13801. PMID: 3353419l.17. 7

Revisión clínica 7

Eccema atópico en edad infantil **7**

Eccema ocupacional **10**

Novedades 16

Papel de la IL-13 en la dermatitis atópica **16**

Editorial

Este segundo número de la revista *Actualizaciones en Eccema* consolida un proyecto editorial que hemos iniciado con enorme ilusión y grandes expectativas. Creemos que la factura de esta revista es muy satisfactoria, tanto desde el punto de vista estético como ergonómico, y su contenido es informativo, riguroso y ágil.

Continuamos con el modelo de "Bibliografía comentada" y "Revisiones". En este número, la revisión bibliográfica sobre **Dermatitis atópica** está a cargo del Dr. Javier Ortiz de Frutos (Servicio de Dermatología del Hospital 12 de Octubre, Madrid), mientras que el Dr. José Carlos Armario Hita (Unidad de Dermatología del Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz) aborda las novedades bibliográficas sobre **Eccemas e inmunología.**

Los artículos de "Revisión clínica" se centran en las formas de eccema más características de dos grupos de edad: el equipo del Servicio de Dermatología del Hospital La Paz de Madrid, integrado por la Dra. Lucía Quintana y el Dr. Raúl de Lucas Laguna, aborda el **Eccema atópico en edad pediátrica,** mientras que los Dres. Juan Carlos Palazón Cabanes y Juan Francisco Silvestre Salvador, del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante, revisan el **Eccema ocupacional.**

La Dra. Esther Serra Baldrich, del Servicio de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, es la autora de una revisión sobre el papel de la **Interleucina-13** en la patogenia de la dermatitis atópica, el prurito y el mantenimiento de la barrera cutánea, y los avances terapéuticos en curso dirigidos a esta diana.

Esperamos que este nuevo número sea interesante, atractivo y útil en la práctica de todos los dermatólogos interesados por las diversas manifestaciones del eccema.

Dr. Lluís Puig Sanz

Recensiones sobre publicaciones en dermatitis atópica

Javier Ortiz de Frutos. *Jefe de Sección del Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid*

1. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, Spuls PI, Gerbens LAA, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. Br J Dermatol. 2021 Jan 4. Epub ahead of print. PMID: 33393074

https://doi.org/10.1111/bjd.19751

La creación de un conjunto de herramientas de medida consensuadas es fundamental para la creación de evidencia científica en los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas.

Hace una década, cuando se empezaron a realizar los ensayos clínicos, hubo un animado debate de si la gravedad de la enfermedad debía medirse mediante el *Eczema Area and Severity Index* (EASI) o el *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD), por ejemplo.

En este artículo se repasan los acuerdos alcanzados en un grupo multidisciplinario para llegar a estos acuerdos específicamente en dermatitis atópica (DA).

En las reuniones previas de este grupo (HOME) se recomendaba el **EASI** como medida de la intensidad de la enfermedad valorada por el médico y el *Patient-Oriented Eczema Measure* **(POEM)** como herramienta de actividad de la enfermedad medida por el propio paciente.

En esta reunión de 75 médicos, representantes de la industria y pacientes, y celebrada en Tokio en abril de 2019, recomiendan la adopción del *Dermatology Life Quality Index* **(DLQI)** en adultos, del *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) para niños y del *Infant's Dermatology Quality of Life Index* (IDQoL) en bebés para medir la calidad de vida relacionada con la enfermedad.

El DLQI es un cuestionario de calidad de vida que es un viejo conocido en Dermatología, autoadministrado y que se completa en 2 minutos. El DLQI evalúa seis dimensiones: síntomas y sentimientos sobre la enfermedad, actividades diarias, ocio, trabajo y estudio, relaciones personales y tratamiento. Consta de 10 preguntas, con una puntuación máxima de 30 puntos (a mayor puntuación, mayor alteración de la calidad de vida).

Para evaluar el grado de control de la enfermedad percibido por los pacientes recomiendan dos herramientas: el *Recap of Atopic Eczema* **(RECAP)** o el *Atopic Dermatitis Control Test* **(ADCT).**

El ADCT es un cuestionario de 6 preguntas que fue validado en Estados Unidos y traducido a más de 50 idiomas. Valora el control de los síntomas, el prurito, la alteración del sueño y la repercusión en las actividades diarias y las emociones del paciente con DA en la última semana.

El RECAP es similar, tiene 7 preguntas, pero de momento no está traducido ni validado en español.

Por último, para valorar el prurito del paciente en los ensayos clínicos recomiendan el *Numerical Rating Scale* **(NRS-11).** Solicita la puntuación del picor de las últimas 24 horas del paciente entre 0 a 10.

Por último, el grupo HOME recomienda la valoración de estas escalas al menos en el momento basal y al final del periodo de evaluación de la variable primaria.

2. Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, Guttman-Yassky E, Phipatanakul W. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar;9(3):1053-65. PMID: 33685604; PMCID: PMC7951162

https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.034

Las actualizaciones son necesarias. Esta pasa revista a todos los anticuerpos monoclonales dirigidos a dianas específicas ("biológicos") de la DA. En ella se revisan los ensayos clínicos publicados de los diferentes biológicos. No se examinan los estudios en "vida real", tampoco las moléculas pequeñas anti-JAK.

Comienza con el dupilumab, el único que está admitido en el tratamiento de la DA moderada o grave en el momento actual (FDA –Food and Drug Administration– en 2017 y EMA –European Medicines Agency– en 2019). Es un anticuerpo antirreceptor de IL-4 y bloquea la acción de IL-4 y 13. Se ha consolidado como una herramienta segura y eficaz. Como ejemplo, alcanza una eficacia en monoterapia medida por EASI-75 del 71,6 %, frente al 30 % del placebo. Es muy bien tolerado. Solo presenta conjuntivitis (de hasta el 10,8 %) y reacción en el punto de inyección (10,8 %) como efectos adversos diferentes al placebo.

Lebrikizumab es un anticuerpo anti-IL-13 que ha publicado datos de su ensayo fase IIb. A la dosis de 250 mg/2 semanas presenta una reducción promedio del EASI del 72,1 % en la semana 16, frente al 41 % del placebo. Tiene mínimos aumentos de las infecciones respiratorias altas como efectos secundarios.

El otro anti-IL-13, el tralokinumab, también ha publicado datos de fase IIb, con reducción significativa del EASI en la semana 12. Aunque no está recogido en esta revisión, se han publicado ya resultados de dos ensayos fase III. La reducción EASI 75 fue del 33,2 y el 25 %, respectivamente en la semana 16. La mayoría de pacientes mantuvo la mejoría hasta la semana 52.

Nemolizumab es un anticuerpo antirreceptor de IL-31. Se han publicado resultados de fase IIb con cambios promedios modestos del EASI en la semana 24 (68,8 % vs. 52,1 % del placebo), pero buenos en términos del picor.

Tezepelumab, el anticuerpo antilinfopoyetina estromal tímica, de momento ha fracasado en el ensayo en fase IIa en demostrar diferencia en eficacia con respecto al placebo.

En cambio, ISB 830, un anti-OX40, en fase IIa, tampoco ha publicado mejoría en cambios clínicos, pero sí en diferentes biomarcadores. Sus efectos secundarios fueron cefalea (16 %) y nasofaringitis (10 %).

Los autores del estudio clasifican la evidencia de dupilumab como 1a, la de nemolizumab como 1b y la del resto como 2a. El grado de recomendación sería A para dupilumab y nemolizumab y B para el resto.

Todo un aluvión de información sobre el diluvio de nuevas herramientas para el tratamiento de la DA que se nos avecina.

3. Ständer S. Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1136-43. PMID: 33761208

https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911

Las revisiones narrativas son muy útiles para los interesados en un tema que no son ultraexpertos en el mismo. Si están publicadas en *New England Journal of Medicine* tienen un marchamo extra de calidad. Ständer realiza una revisión ultracomprimida de la DA (7 páginas), pero repleta de información actualizada.

No sorprende que una de las partes más destacadas es la que pasa revista a los nuevos conocimientos fisiopatogénicos del picor en DA. La autora es una experta en estos temas. Comenta que el picor se genera por pruritógenos liberados por queratinocitos, mastocitos, eosinófilos y linfocitos T, que estimulan fibras sensoriales C y Aδde la epidermis y la dermis. En la DA, los principales pruritógenos son linfoquinas Th2 (IL-4, IL-13 e IL-31), TSLP, histamina, proteasas y neuropéptidos. Todos desencadenan sensaciones que van del picor, al escozor y el dolor. Solamente el 5 % se une a fibras histaminérgicas y por ello los antihistamínicos anti-H1 no funcionan, mientras que los anticuerpos monoclonales que bloquean IL-4, IL-13 e IL-33 y los fármacos anti-JAK1 y anti-JAK2 son muy potentes antipruriginosos.

4. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al.; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1101-12. PMID: 33761207

https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019380

Los ensayos clínicos comparativos en fase III no son frecuentes, pero son muy valiosos. Este artículo me parece particularmente importante porque compara la acción de 100 y 200 mg/d de abrocitinib (una molécula pequeña oral anti-JAK bastante selectiva para JAK1) con el mejor comparador actualmente en el mercado, el dupilumab (un anticuerpo antirreceptor de la IL-4) y contra placebo. En todos los grupos se mantuvo el tratamiento previo con corticoides tópicos.

Les adelanto el resultado final de eficacia: empate para abrocitinib y dupilumab en la semana 16. El porcentaje de pacientes que alcanzaba EASI-75 en la semana 16 fue del 30,6 %, 60,3 %, 71 % y 65,7 % para el placebo, abrocitinib 100 mg/d, abrocitinib 200 mg/d y dupilumab 300 mg/2 semanas, respectivamente. Sin diferencias significativas entre abrocitinib y dupilumab.

Otros resultados intermedios que me han parecido muy interesantes son los resultados en las 2 primeras semanas. El abrocitinib a la dosis más alta reduce significativamente más el picor que dupilumab. Todos los otros parámetros de actividad en los primeros días no muestran diferencias significativas.

El perfil de seguridad es bueno para ambos, pero algo diferente. Abrocitinib, sobre todo a dosis altas, produce náuseas (11 % de los pacientes con 200 mg/d), acné (6,6 % de los pacientes con 200 mg/d), herpes zóster (1,8 % de los pacientes con 200 mg/d) y trombopenia (0,9 % de los pacientes con 200 mg/d). Dupilumab solo mostraba más conjuntivitis (6,2 %) que el placebo. La competencia está servida.

5. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jan 13:S0091-6749(21)00007-5. Epub ahead of print. PMID: 33453290

https://doi.org/110.1016/j.jaci.2021.01.001

Este va a ser uno de los artículos más citados sobre DA en los próximos años. Y va a ser tan citado porque pasa revista a los cambios fisiopatogénicos de la piel de pacientes con DA. Y lo hace desde la lactancia, la infancia y la adolescencia a la edad adulta.

Estudian la expresión de los genes y las proteómica de la piel lesional y no lesional de 54 pacientes y 46 controles.

Su conclusión más importante es que en la dermis de todos los pacientes con DA hay un desequilibrio de células inflamatorias Th2 y Th22 con hiperexpresión de sus genes específicos. El resto de vías, como la Th1, aparecen en adultos, o la Th17, tanto en lactantes como en adultos. Aunque todos los grupos de edad presentan anomalías de la barrera epidérmica, solo los adultos tienen un descenso significativo de la expresión de filagrina.

Por otro lado, la gravedad de la DA correlaciona con el grado de hiperexpresión de la vía Th2 y Th22.

6. Yi JZ, McGee JS. Epigenetic-modifying therapies: An emerging avenue for the treatment of inflammatory skin diseases. Exp Dermatol. 2021 Mar 22. Epub ahead of print. PMID: 33752257

https://doi.org/10.1111/exd.14334

No es un artículo fácil de leer (pocos de los publicados en *Experimental Dermatology* lo son), pero es muy interesante si quiere estar al tanto de lo ultimísimo en futuras herramientas de las dermatosis inflamatorias (principalmente DA y psoriasis).

Primero pasa revista a los tres principales mecanismos (la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la acción de los microARN sobre el ADN) en el control epigenético de la inflamación cutánea. Lue-

go pasa revista a lo ya demostrado en DA (altos niveles de metilación en la piel lesional comparada con la sana). Se ha publicado metilación de genes responsables de la inmunidad innata, la activación de leucocitos y monocitos y la señalización por IL-13. También hipometilación (desrepresión) de los genes que codifican TSLP y el receptor de alta afinidad de IgE de las células dendríticas.

Por último, pasa revista a las diferentes herramientas experimentales que se están desarrollando en DA. Destacan los inhibidores de la acetilación de las histonas (ya aprobados en el tratamiento de linfomas cutáneos) y los inhibidores de la demetilación del ADN.

7. Bin L, Malley C, Taylor P, Preethi Boorgula M, Chavan S, Daya M, et al. Whole genome sequencing identifies novel genetic mutations in patients with eczema herpeticum. Allergy. 2021 Feb 6. Epub ahead of print. PMID: 33548076

https://doi.org/10.1111/all.14762

El *eczema herpeticum* es un episodio de infección por virus herpes (HSV1 o HSV2) diseminada, generalmente acompañada de sintomatología sistémica, y que puede asociarse a meningitis y es potencialmente mortal.

Los autores de este trabajo realizaron secuenciación de todo el genoma de 49 pacientes con, al menos, tres episodios de *eczema herpeticum*, 481 casos de DA sin *eczema herpeticum* y 237 controles.

Con ello demostraron la asociación de varios genes a este raro evento propio de las DA más graves. Eran *SIDT2, CLEC7A, GSTZ1, TPSG1, SP110, RBBP8NL, TRIM15* y *FRMD3*.

En la validación de estas asociaciones estadísticas demuestran que el silenciamiento de *SIDT2* y *RBBP8NL* se asocia a una replicación de HSV1 aumentada. Lo explican porque los queratinocitos en los que se silencian ambos genes tienen una menor expresión genética de IFNk e IL1b en respuesta a la infección con HSV1. Además, regulan la expresión de genes de diferenciación de los queratinocitos, como el de la queratina 10 y del gen de la loricrina.

SIDT2 codifica la proteína *SID1 transmembrane family member 2*, que es una transportadora de ARN activa en la respuesta antiviral. De *RBBP8NL* no se conoce la función biológica.

Conocer los genes asociados es una posible vía terapéutica para estos casos poco frecuentes, pero que se asocian a una elevada morbilidad.

Recensiones en eccemas e inmunología

José Carlos Armario Hita. *Jefe de Unidad de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz*

Damiani G, Gironi LC, Kridin K, Pacifico A, Buja A, Bragazzi NL, et al. Young Dermatologist Italian Network, Savoia P. Mask-induced Koebner phenomenon and its clinical phenotypes, real life study focusing on 873 dermatological consultations during COVID-19 pandemics. Dermatol Ther. 2021 Mar;34(2):e14823. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33527560

https://doi.org/10.1111/dth.14823

El uso de mascarillas es la medida preventiva más importante durante la pandemia por SARS-CoV-2. Esta medida es obligatoria en muchos países, incluyendo el nuestro. Sin embargo, es conocido que la oclusión permanente de la piel puede tener consecuencias negativas y todos hemos observado un aumento de patologías relacionadas con el uso de las mascarillas, entre las que destacan el empeoramiento de la rosácea, erupciones acneicas o cuadros infecciosos del tipo de herpes simples o impétigos de mayor intensidad de la habitual.

Este artículo recoge la prevalencia de consultas dermatológicas debidas a la aparición de fenómeno isomorfo de Koebner secundario al uso de mascarillas sobre un total de 873 pacientes. El diagnóstico de fenómeno de Koebner se realizó siguiendo la clasificación de Boyd and Nelder de 1990 (Int J Dermatol. 1990;29:401-10).

Los procesos dermatológicos observados pueden clasificarse en cuatro categorías: a) fenómenos de Koebner verdaderos, entre los que se observó acné, rosácea, vitíligo y psoriasis; b) fenómenos de pseudo-Koebner o infecciones secundarias, sobre todo verrugas, impétigo y moluscos; c) fenómenos de Koebner ocasionales, específicamente en forma de empeoramientos faciales de dermatitis atópica, y d) fenómenos de Koebner de relación dudosa, en forma de pacientes con eccema facial no atópico, sobre todo localizado en las áreas malares.

Es muy frecuente que en nuestras consultas veamos pacientes con lesiones producidas por la oclusión del uso de mascarillas, a veces empeorado por el uso concomitante de cosméticos y maquillajes inadecuados, y condicionados por el tiempo de uso. Es realmente interesante que más allá de las lesiones de acné o rosácea, se preste especial atención a la aparición de lesiones de eccema irritativo posiblemente relacionado con el rozamiento permanente de la mascarilla con la zona malar. También es importante que recomendemos a nuestros pacientes atópicos la hidratación de la zona facial una vez retirada la mascarilla al llegar al domicilio.

En este sentido, es también muy importante destacar que el tipo de mascarilla que se asoció de forma menos frecuente con la aparición de este tipo de lesiones fue la N95. Sería aconsejable, por tanto, recomendar el uso de las mascarillas N95, de forma preferente a las mascarillas quirúrgicas o higiénicas, en los pacientes atópicos o pacientes mayores con xerosis cutánea, que traducen una alteración de la función barrera-cutánea que se relaciona con mayor riesgo de desarrollar empeoramientos faciales del eccema.

Loman L, Dierks GFH, Schuttelaar MLA. Three cases of non-atopic hyperkeratotic hand eczema treated with dupilumab. Contact Dermatitis. 2021 Feb;84(2):124-7. Epub 2020 Oct 1. PMID: 32864776

https://doi.org/10.1111/cod.13693

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-4/IL-13 actualmente aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica. Sin embargo, desde hace algunos años se conoce su efectividad en el tratamiento de las lesiones localizadas en manos en pacientes atópicos, incluyendo diagnósticos de dermatitis atópica de manos, eccema dishidrótico o dermatitis de contacto alérgica (Dermatology. 2019;235:187-8).

Esta publicación recoge tres casos de pacientes con eccemas crónicos hiperqueratósicos de manos, de origen no atópico, resistentes al menos a dos tratamientos sistémicos diferentes, incluida alitretionoína. Dos de los pacientes presentaron desaparición completa de las lesiones tras 16 semanas de tratamiento. El tercer paciente presentó cierta mejoría clínica, pero con mejoría significativa del picor y de la calidad de vida.

Aunque se trata de un número muy limitado de pacientes, estos resultados apoyan la idea de que dupilumab podría considerarse en

pacientes con eccema hiperqueratósico crónico de manos sin respuesta adecuada a terapia sistémica clásica, sugiriendo una posible participación de la vía IL-4/IL-13 en la patogenia de la enfermedad.

Los profesionales sanitarios estamos habituados al uso *off-label* de numerosos fármacos, entre ellos terapias biológicas. Estas publicaciones que comunican los primeros resultados en nuevas indicaciones son prometedoras, aunque es evidente que se hacen necesarios ensayos clínicos aleatorizados para llegar a conclusiones definitivas.

Goodier MC, DeKoven JG, Taylor JS, Sasseville D, Fowler JF, Fransway AF, et al. Inter-rater variability in patch test readings and final interpretation using store-forward teledermatology. Contact Dermatitis. 2021 Apr 9. PMID: 33837533

https://doi.org/10.1111/cod.13856

La telemedicina, y en concreto la teledermatología, ha supuesto un importante cambio en la asistencia médica de nuestros pacientes, especialmente durante estos meses de pandemia en los que la movilidad y accesibilidad de los pacientes se ha visto dificultada. A pesar de su gran expansión, existen muy pocos estudios específicos dirigidos a establecer su nivel de sensibilidad en la evaluación de pruebas epicutáneas.

Este trabajo es un intento de comparar las lecturas y la interpretación final de las pruebas epicutáneas cuando se realizan presencialmente o mediante teledermatología. La teledermatología se asoció con un 13,6 % de fallos en la segunda lectura y un 24,6 % de fallos en la interpretación final de las pruebas, sobre todo por falsos negativos. Los alérgenos con mayor discrepancia en las lecturas eran iodopropinil butilcarbamato, metildibromoglutaronitrilo/fenoxietanol, aldehído cinámico, oleamidopropil dimetilamina y propilenglicol.

Este estudio sugiere que no es una herramienta útil para la lectura de las pruebas epicutáneas y la interpretación final de las mismas, ya que se asocia con un alto número de falsos negativos en comparación con las lecturas presenciales. Este hecho es independiente de la experiencia del evaluador y de la diferencia interobservador inevitable en este tipo de pruebas clínicas.

Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de una reflexión sobre la verdadera utilidad de la teledermatología, una herramienta ampliamente reconocida en el diagnóstico de lesiones tumorales, especialmente pigmentadas, pero que ofrece más dificultades en el campo de la patología inflamatoria. Al fin y al cabo, la relación médico-paciente es un acto directo y presencial, y la exploración física y dermatológica de un paciente son partes imprescindibles del buen hacer médico. Por lo menos, así ocurre en la lectura de las pruebas epicutáneas, donde la realización de lecturas mediante teledermatología puede relacionarse con fallos de interpretación en casi una de cada cuatro pruebas leídas, en muchos casos por falsos negativos, con consecuencias, en ocasiones, muy relevantes.

Brans R, Jakasa I, Goc S, John SM, Kezic S. Stratum corneum levels of inflammatory mediators and natural moisturizing factor in patch test reactions to thiurams and fragrances and their possible role in discrimination between irritant and allergic reactions to hapten mixtures. Contact Dermatitis. 2021 May;84(5):299-307. PMID: 33222241

https://doi.org/10.1111/cod.13746

El estudio de los mecanismos patológicos subyacentes a las patologías inflamatorias está permitiendo la definición de nuevas dianas terapéuticas para tratamientos cada vez más selectivos y eficaces. Este artículo trata de comparar los perfiles inflamatorios de las pruebas epicutáneas a mezcla de tiuram, mezcla de fragancias I y mezcla de fragancias II, y conocer su capacidad para discriminar respuestas irritativas o alérgicas. Sin embargo, los resultados que obtienen son aún más interesantes.

Poco se conoce sobre los mecanismos patogénicos inmunológicos de la dermatitis de contacto alérgica, más allá de que se trata de una hipersensibilidad retardada mediada por células T. Este trabajo encuentra niveles elevados de IL-16, CXCL8 *(chemokine motif ligand),* CXCL10, CCL7 *(chemokine motif ligand)* y CCL22 en las pruebas epicutáneas positivas alérgicas (+/++). Por otro lado, la intensidad de la reacción se correlaciona con los niveles de interleucinas encontrados.

Estos resultados, y es lo interesante de este artículo, vienen a demostrar un perfil inflamatorio en las pruebas epicutáneas de las mezclas de tiuram y fragancias muy similar al de la vía Th2, lo que abre una línea más que interesante de investigación en la búsqueda de dianas terapéuticas específicas para este grupo de procesos. Además, propone a IL-16 como un paso central de la vía patogénica y un posible biomarcador para diferenciar las respuestas alérgicas de las irritativas.

Simonsen AB, Ruge IF, Quaade AS, Johansen JD, Thyssen JP, Zachariae C. Increased occurrence of hand eczema in young children following the Danish hand hygiene recommendations during the COVID-19 pandemic. Contact Dermatitis. 2021 Mar;84(3):144-52. PMID: 33085086

https://doi.org/10.1111/cod.13727

De nuevo la COVID. En este caso, centrándose en el aumento de eccemas de manos observado desde que se introdujeron las medidas de higiene de manos y centrado en población infantil. Numerosas publicaciones se centran en los efectos perjudiciales en la piel de las medidas de protección frente a la infección por SARS-CoV-2. Artículos relevantes, que ponen de manifiesto la necesidad de establecer estrategias de educación en la población y de información y divulgación científica de calidad, con el objetivo de aconsejar a la población sobre los cuidados de la piel de cara y, en este caso, manos.

La reapertura de las aulas en Dinamarca ha supuesto un aumento de casi el triple de casos de eccemas de manos en niños, sobre todo asociado con antecedentes de dermatitis atópica, niños más mayores, género femenino y una mayor frecuencia de lavado de manos. La mayor parte de los casos en forma de dermatitis de contacto irritativas, secas y fisuradas clásicas de dorso de manos.

Vistos estos resultados, se antoja imprescindible que la colaboración con las Autoridades Sanitarias, permitan llevar a cabo campañas de educación sanitaria que deben centrarse en la forma correcta de realizar el lavado de manos, el tipo de limpiadores que se deben usar, el secado correcto de las manos y el uso habitual de cremas emolientes. Sería ideal que estas actividades pudieran llevarse a cabo en los propios centros educativos con la colaboración de los docentes, tutores y educadores de cada zona.

Quaade AS, Simonsen AB, Halling AS, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence and severity of hand eczema in the general population – A systematic review and meta-analysis. Contact Dermatitis. 2021 Feb 6.13804. PMID: 33548072

https://doi.org/10.1111/cod

Este es un trabajo extenso, de difícil lectura, como todos los metaanálisis, muy centrado en establecer datos reales de prevalencia,

incidencia y características epidemiológicas del eccema de manos. Resultado del análisis de 66 estudios que incluyen en total 568.100 individuos.

Este trabajo establece la prevalencia por vida del 14,5 %, prevalencia anual del 9,1 % y prevalencia puntual del 4 %. La incidencia acumulada del eccema de manos es de 7,3 casos/100.000 personas-año. El cuadro es 2 veces más frecuente en mujeres. Un tercio de los pacientes tiene formas moderadas/severas de la enfermedad y un tercio también tiene antecedentes de dermatitis atópica. En general, es una enfermedad crónica de larga evolución, con inicio alrededor de los 20-30 años y que dura toda la vida.

Este trabajo es realmente necesario, ya que proporciona la dimensión del eccema de manos como enfermedad. Una enfermedad muy prevalente, que asocia un alto riesgo de enfermedad crónica de larga evolución, con la subsiguiente consecuencia en la calidad de vida, la actividad laboral y la imagen corporal.

Sánchez Pujol MJ, Docampo A, Mercader P, González-Pérez R, Hervella M, Sanz T, et al. Frequency of sensitization to the individual fragrances of fragance mix I and II according to the factors included in the MOALPHA index. Contact Dermatitis. 2021 Feb 3. PMID: 33534191

https://doi.org/10.1111/cod.13801

Por último, permítanme reseñarles una de las últimas publicaciones del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). Un estudio retrospectivo de 5 años en 23 centros españoles dirigidos a identificar los alérgenos responsables de las sensibilizaciones en pacientes positivos a mezcla de fragancias I y II. Los alérgenos más frecuentes eran *Evernia prunastri*, geraniol, isoeugenol y geraniol, independientemente del sexo y la edad, por lo que los hace sustancias especialmente sensibilizantes. Entre los eccemas de origen ocupacional, los alérgenos más frecuentes eran citral y Lyral, que habitualmente daban lugar a un mayor número de casos de localización facial y de manos.

De los resultados de este trabajo se pretende identificar aquellas sustancias con mayor probabilidad de determinar sensibilización a fragancias, con el fin de facilitar a instituciones, industria, clínicos y consumidores la toma de decisiones dirigidas a evitar estos procesos.

Sirva este último trabajo como ejemplo del enriquecimiento científico que supone contar con grupos de trabajos específicos formados por expertos de todo el ámbito nacional y que trabajen de forma colaborativa e integradora, permitiendo alcanzar resultados de otra manera imposibles, y con la potencial capacidad de actuar en la prevención y la promoción de la salud.

Eccema atópico en edad infantil

Lucía Quintana Castanedo y Raúl de Lucas Laguna
Servicio de Dermatología y Venereología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La dermatitis atópica (DA) o eccema atópico se define como una enfermedad crónica inflamatoria, pruriginosa, que generalmente se desarrolla en la infancia temprana, y puede acompañarse de otros estigmas de atopia, como asma, rinitis alérgica o historia personal o familiar de hipersensibilidad tipo I[1]. Los pacientes con DA suelen mostrar un aumento de la inmunoglobulina E (IgE) sérica, cuyos niveles pueden guardar una relación con la gravedad de la enfermedad.

La DA es más frecuente en la población pediátrica, con una prevalencia estimada del 20 % en población infantil, frente a un 2-3 % en población adulta. En el 60 % de los pacientes la enfermedad suele debutar en el primer año de vida, habitualmente entre los 3 y 6 meses de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por brotes recurrentes de eccema, pruriginosos, que habitualmente comienzan en los primeros 5 años de vida en el 90 % de los pacientes[2].

Como norma general, la DA debe cumplir siempre (o casi siempre) una serie de características que nos van a ayudar a diagnosticar a nuestros pacientes:

- Es típicamente una enfermedad crónica que cursa en brotes.
- Es muy pruriginosa. De forma general, debemos tener siempre en mente que no hay eccema sin prurito.
- Los pacientes suelen asociar sequedad o xerosis cutánea (además es un factor desencadenante y agravante de la enfermedad).
- Se incluye dentro de la marcha atópica, por lo que es más frecuente que los pacientes presenten otras comorbilidades, como asma bronquial o alergias alimentarias o a alérgenos aerotransportados.
- Es frecuente la historia familiar de atopia (asma, eccema, rinitis alérgica).

Desde el punto de vista clínico, la localización y otras características clínicas de la DA también varían en función de la edad del paciente[3]:

- Desde el nacimiento y hasta los 2 años, suele manifestarse con placas eritematosas, descamativas y a veces costrosas en las superficies extensoras, mejillas y cuero cabelludo (imagen 1). En lesiones más agudas, pueden aparecer vesículas y exudado seroso, lo que motiva que se confunda de forma habitual con un impétigo. El área del pañal suele estar respetada.
- En niños más mayores y adolescentes (a partir de los 2 años), suelen ser lesiones menos exudativas, de mayor tiempo de evolución y más tendentes a la liquenificación (engrosamiento de la piel, habitualmente por rascado). Lo más característico es que afecte a las flexuras (antecubitales, poplíteas, cuello, muñecas) y que las caras laterales del cuello tengan un aspecto reticulado y pigmentado que conocemos como “el cuello sucio de los atópicos”.

Imagen 1

Fuente: Repositorio del Servicio de Dermatología del Hospital La Paz.

Entre los desencadenantes frecuentes de los brotes de DA, se incluyen el calor, el sudor, la ansiedad y las infecciones. En un pequeño porcentaje de pacientes, las alergias alimentarias pueden tener un

papel en los brotes de DA. Sin embargo, se considera que el estudio alergológico en estos casos tiene un valor predictivo positivo escaso, por lo que se debe evitar la realización de pruebas de alergia alimentaria de forma indiscriminada, y así evitar restricciones dietéticas innecesarias.

La DA clásica se suele acompañar de una combinación de lesiones, entre las que destacan:

- Pápulas y placas de eccema.
- Placas liquenificadas: engrosamiento dermoepidérmico, con aumento de los pliegues cutáneos superficiales debido al rascado crónico.
- Lesiones tipo prurigo: habitualmente se presentan en forma de nódulos o pápulas inflamatorias con una pseudovesícula o erosión central, muchas veces ocasionada por el rascado.

Es cierto que, en todas las edades, cualquier área corporal puede verse involucrada en la DA, fundamentalmente en las formas graves. Sin embargo, la afectación de determinadas áreas, como las axilas, la zona glútea y periumbilical o las ingles, debe hacernos pensar en otros diagnósticos, como la psoriasis, la dermatitis de contacto alérgica o la dermatitis seborreica (tabla 1).

Tabla 1. Formas de presentación y diagnóstico diferencial dermatitis atópica en la infancia

	LACTANCIA (2 meses-6 meses)	INFANCIA (6 meses-12 años)	ADOLESCENCIA Y EDAD ADULTA (> 12 años)
Localización	• Cuero cabelludo, cara y cuello • Superficies extensoras	• Flexuras, muñecas, tobillos, áreas periorificiales	• Párpados, zona retroauricular, cuello, manos, tórax
Diagnóstico diferencial	• Descamación fisiológica • Dermatitis seborreica • Escabiosis • Exantemas víricos • Inmunodeficiencias • Enfermedades metabólicas y carenciales • Genodermatosis	• Psoriasis • Dermatitis numular • Dermatitis herpetiforme • Tiñas • Escabiosis • Micosis fungoide • Pitiriasis liquenoide • Histiocitosis X	• Psoriasis • Liquen plano • Pitiriasis rosada • Queratosis pilosa familiar • Dermatitis facticia • Dermatitis seborreica • Eccema de contacto

Fuente: elaboración propia.

Además de las formas clásicas, hay otra serie de variantes menos frecuentes que también entran dentro del espectro de la DA y pueden representar la única manifestación de la enfermedad:

- **Queilitis atópica:** es el equivalente al eccema de labios en estos pacientes. Se suele manifestar con sequedad, descamación y fisuras.
- **Eccema de manos:** nos plantea el diagnóstico diferencial con un eccema de contacto. Sin embargo, en el eccema atópico de manos suele afectarse el dorso de las manos y el dorso y caras laterales de los dedos.
- **Eccema de párpados:** en algunos pacientes, la afectación palpebral puede ser la única manifestación. En estos casos, suele acompañarse del mencionado doble pliegue palpebral de Dennie-Morgan.
- **Pitiriasis alba:** considerada una manifestación de DA, se caracteriza por manchas hipopigmentadas, habitualmente localizadas en la cara. Se cree que en las zonas de pitirasis alba existe un aumento de la flora microbiana normal que impediría una adecuada pigmentación de la piel afecta.
- **Eccema dishidrótico:** en el paciente atópico se considera que el fenómeno se debe a un aumento de la sensibilidad del paciente a alérgenos contactantes o bien a su piel sensible con pobre función de barrera.
- **Pulpitis digital crónica:** se suele manifestar como descamación y eritema brillante, acompañado en ocasiones con fisuras en pulpejos.
- **Dermatosis plantar juvenil:** se caracteriza por enrojecimiento doloroso en las plantas de los pies, siendo más frecuente en invierno por la oclusión del calzado.

No existen signos patognomónicos que permitan diagnosticar de forma definitiva la DA. Es por ello que se han descrito una serie de criterios diagnósticos, siendo los criterios Hanifin y Rajka[4] y sus sucesivas modificaciones los más utilizados.

COMPLICACIONES DE LA DERMATITIS ATÓPICA MÁS FRECUENTES EN PEDIATRÍA

Cuando hablamos de DA en edad pediátrica no solamente debemos tener en mente el propio eccema, sino las complicaciones que frecuentemente asocian estos pacientes[5]:

Infecciones virales

Los pacientes con DA pueden tener infecciones virales más graves y/o extendidas respecto a la población no atópica, ya que el deterioro de la barrera cutánea supone un fácil acceso para los agentes virales, entre los que se encuentran los siguientes:

- El molusco contagioso es un cuadro clínico producido por un poxvirus. Normalmente solamente se encuentran en escaso número, con tendencia a autolimitarse. Sin embargo, en los pacientes atópicos encontramos dos hechos: mayor incidencia de esta patología y mayor extensión de la misma cuando se presenta (incluso varias decenas de lesiones), lo cual constituye una entidad llamada *eczema molluscatum*.
- Los pacientes con DA tienen mayor predisposición a desarrollar infecciones inusualmente diseminadas de herpes simple, conocidas como *eczema herpeticum*. Clínicamente se presenta como un brote agudo de características lesiones ampliamente distribuidas sobre las áreas subyacentes más afectas, además de fiebre, linfadenopatías y malestar general. Dichas lesiones consisten en vesiculopústulas cupuliformes monomorfas, con predilección por tronco, cabeza y cuello, que se secan en 2 semanas, dando lugar a costras hemorrágicas (imagen 2). Esta patología lleva asociada diversas complicaciones que merece la pena conocer, entre las que se incluyen las oculares (por ejemplo, queratoconjuntivitis) y las neurológicas (meningitis, encefalitis).
- Los pacientes con DA muestran también mayor predisposición a otras infecciones víricas cutáneas, como son las verrugas vulgares.

Imagen 2. *Eczema herpeticum*

Fuente: Repositorio del Servicio de Dermatología del Hospital La Paz.

Infecciones bacterianas

Staphylococcus aureus es un patógeno que puede ser aislado de las lesiones cutáneas de la mayoría de los pacientes atópicos. Por el contrario, solamente se aísla en menos del 5 % de la piel de individuos no atópicos. Diversos mecanismos pueden conducir a esta extensa colonización de la piel atópica por *S. aureus*, entre los que se incluyen la disrupción de la barrera cutánea y la alteración cualitativa y cuantitativa del componente lipídico (con propiedades antimicrobianas). No obstante, las pústulas inflamatorias, las costras de tipo impétigo, la fisuración periauricular y las pústulas perifoliculares tipo foliculitis pueden indicar una sobreinfección activa, en vez de una simple colonización extensa. No son frecuentes las infecciones profundas, como forúnculos, celulitis o erisipela, pero, si aparecen, es necesario excluir el síndrome hiper-IgE.

En tercer y último lugar, el *Staphylococcus aureus* puede actuar como un superantígeno, promoviendo una cascada inflamatoria que dará lugar al empeoramiento de la DA subyacente.

Infecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas superficiales son más frecuentes en los pacientes atópicos y pueden jugar un papel importante en la exacerbación de la misma. Los individuos atópicos tienen aumentada la incidencia de infecciones por *Trichophyton rubrum* en comparación con los controles sanos. Por otro lado, diversos trabajos en los últimos años señalan que las levaduras pertenecientes al género *Malassezia* están implicadas en la fisiopatología de la atopia, concretamente en una variedad de la misma localizada en cabeza y cuello; por tanto, en estos pacientes con un patrón de dermatitis predominante en cabeza y cuello, podría ser útil la terapia antifúngica, además de los tratamientos actualmente aplicados.

Eritrodermia

Los individuos con DA que afecta a gran parte del tegumento pueden evolucionar hacia una eritrodermia exfoliativa, la cual también puede ser la forma de inicio de una DA en un lactante. Clínicamente se define como un enrojecimiento y descamación fina de la piel generalizados, además de manifestaciones sistémicas, que incluyen edema periférico, taquicardia, pérdida de líquido y proteínas y trastornos de la termorregulación. El prurito es intenso y suelen observarse excoriaciones secundarias o lesiones de tipo prurigo.

Complicaciones oculares

Las complicaciones oculares asociadas a la DA severa conducen en un considerable número de casos a una significante morbilidad. El eccema palpebral y la blefaritis crónica son dos cuadros clínicos comúnmente asociados a la atopia que pueden ocasionar defectos visuales en algunos pacientes. Otras complicaciones frecuentes son: la queratoconjuntivitis atópica, el queratocono, la catarata (subcapsular anterior) y la patología retiniana (fundamentalmente desprendimiento de retina) e infecciosa (*S. aureus*, virus del herpes simple).

Dermatitis de contacto

En primer lugar, los pacientes atópicos están predispuestos a desarrollar con cierta frecuencia una dermatitis irritativa de las manos, inespecífica, agravada por el humedecimiento y lavado repetido con sustancias irritantes, como jabones, detergentes y desinfectantes[6] Se calcula que entre un 7 y un 23 % de pacientes con dermatitis de las manos tiene asociada una atopia. En segundo lugar, la dermatitis alérgica de contacto es un cuadro clínico que puede complicar el tratamiento de la DA. Se estima que un tercio de los pacientes pediátricos con DA pueden tener una alergia de contacto subyacente que contribuya o mantenga la afectación cutánea. Los alérgenos más frecuentes son los pertenecientes al grupo de los metales, destacando el níquel como el más frecuente. Existe una correlación entre las mutaciones en el gen que codifica para la filagrina y la sensibilización al níquel[7]. La sensibilización a otros metales, como el cromo o el dicromato potásico, a las fragancias, lanolina y derivados, son también de las más frecuentes en pacientes pediátricos con DA.

Aspectos psicosociales

La DA es una patología con importantes consecuencias en la vida cotidiana de los pacientes y de sus familiares. En los niños, uno de los principales problemas es la dificultad para conciliar el sueño, con despertares frecuentes, principalmente a causa del prurito nocturno. Esto puede llevar a alteraciones de la conducta y del desarrollo, con directa repercusión escolar. En los últimos años se han llevado a cabo estudios que relacionan el impacto de la enfermedad (así como su severidad) con la calidad de vida del niño. Además, es bien conocido que la DA del propio individuo puede influir con el tiempo en el funcionamiento del núcleo familiar.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La DA es una enfermedad crónica y evoluciona en brotes. Aproximadamente el 90 % de los pacientes pediátricos con DA mejoran con la edad hasta la llegada de la edad adulta, aunque hay que tener en cuenta que la DA grave del adulto también está presente en nuestra práctica diaria en un pequeño porcentaje de pacientes. La mayoría de los pacientes suelen mejorar en verano, coincidiendo con épocas de fotoexposición, y empeoran en primavera y otoño.

TRATAMIENTO

Para alcanzar un buen control de la DA, el primer paso y el más importante es informar e involucrar al paciente y/o a sus cuidadores en su enfermedad. Sin esto, el fracaso está asegurado. Es por ello que las primeras consultas de pacientes con atopia suelen las más largas y complejas, pero debemos verlo como una inversión, puesto que nos va a ayudar a evitar muchos de los futuros brotes y a conseguir una adecuada adherencia al tratamiento[1].

Medidas generales

Se deben evitar todos los factores desencadenantes, tanto irritantes (fricción, lana, prendas ajustadas) como químicos (ácidos, lejía, disolventes, agua, humos...) o biológicos (alérgenos, sobreinfecciones...). En cuanto a las vacunas, se recomienda seguir el calendario vacunal, pero la mayoría de las guías están de acuerdo en que se debe evitar su administración durante el brote agudo.

Hay que tener especial precaución en aquellos casos donde exista sensibilización a alérgenos, evitando situaciones que puedan desencadenar un brote, como puede ser el contacto con mascotas o el uso de cosméticos.

Baños y emolientes

Esta medida está destinada a restaurar la función de la barrera cutánea, alterada en pacientes con DA. Los emolientes evitan la xerosis y ayudan a prevenir las consecuencias de la deficiencia de filagrina y otras pequeñas moléculas ligadoras de agua y lípidos intercelulares, lo cual da lugar a una pérdida transepidérmica de agua y microfisuras en la epidermis.

Los baños de lejía (hipoclorito sódico al 0,005 %) han demostrado disminuir el uso de corticoides y antibióticos, con una mejoría generalizada de la DA. Aunque no logran eliminar el *S. aureus* por completo, reducen el número de bacterias presentes en la piel en pacientes con DA, lo que permite reducir el número de brotes, y, además, que los brotes sean más leves.

Tratamiento farmacológico

Terapia tópica

Constituye la primera línea de tratamiento para el 70 % de los casos leves e incluso un 20 % de los casos moderados. En este escalón terapéutico se encuentran los corticoides y los inhibidores de la

calcineurina. En población pediátrica, se debe tener especial precaución y elegir el corticoide con una potencia adaptada a las necesidades de cada paciente para evitar efectos secundarios. El principal defecto de este tipo de tratamiento es la mala adherencia si no se transmite un buen mensaje: hasta un 25 % de los pacientes no alcanzan remisión por errores en su aplicación.

Fototerapia

Indicada habitualmente en pacientes con DA crónica moderada, ayuda al control de la enfermedad gracias a su efecto inmunosupresor, antiinflamatorio y antipruriginoso. Es importante alertar a los pacientes de que es posible que al inicio del tratamiento sufran un empeoramiento transitorio, habitualmente relacionado con sudoración o mala tolerancia a cambios de temperatura. Suelen recomendarse entre 3 y 5 sesiones por semana durante un periodo de 6-12 semanas.

Curas húmedas (wet wrap therapy)

Es un tratamiento que cuenta con más de 25 años de experiencia[8, 9]. El tratamiento consiste en la aplicación de un corticoide tópico, diluido o no, bajo dos capas de vendas o prendas de algodón: una capa interior húmeda y una capa exterior seca. Las curas se dejan durante 8-24 horas al día, y la duración del tratamiento no debe superar los 14 días.

Las curas húmedas favorecen la hidratación, evitan el rascado y aumentan la absorción de los corticoides tópicos. Son una interesante opción para un control rápido de brotes graves o refractarios que en muchas ocasiones permite evitar el uso de corticoides y otros inmunomoduladores sistémicos y con ellos su potencial toxicidad.

Terapia sistémica

- **Corticoides orales:** se utilizan en brotes agudos, moderados-severos, durante un periodo corto de tiempo (1-2 semanas). Su uso repetido o mantenido está limitado por la relación riesgo-beneficio desfavorable ya conocida (riesgo de síndrome de Cushing, osteoporosis, diabetes mellitus...).
- **Fármacos inmunomoduladores clásicos:** los pacientes con DA moderada-grave o aquellos que precisan múltiples ciclos de corticoides orales para controlar la enfermedad son candidatos a fármacos sistémicos inmunomoduladores. En población pediátrica, los más utilizados son la ciclosporina A, el metotrexato, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo.
- **Dupilumab:** es un anticuerpo monoclonal anti-IL4Rα indicado en adultos y adolescentes con DA moderada-grave, así como en niños a partir de 6 años de edad con DA grave candidata a tratamiento sistémico de asma grave. Es el primer biológico que actúa de forma eficaz sobre la fisiopatología de los síndromes alérgicos: la cascada inflamatoria mediada por la vía TH2. Dentro de los principales efectos adversos se encuentran las reacciones en el lugar de inyección y las molestias oculares, siendo lo más característico la conjuntivitis.
- **Otros tratamientos:** alitretinoína, inmunoterapia, omalizumab...
- **Nuevos fármacos:** en los últimos años estamos experimentando un gran avance en el campo de la investigación de los fármacos sistémicos de la DA. Muchos de ellos están centrados en la inhibición de las vías de señalización de las Janus-kinasas (JAK), y se espera que a medio plazo sean una ventana de oportunidad para pacientes con formas graves de DA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergy. 2004;59 Suppl 78:86-92.
2. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(1):161-83.
3. Torrelo A. Atopic dermatitis - a therapeutic challenge around the world. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28 Suppl 3:1.
4. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980;(Suppl 92):44-7. [Citado 10 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555924447.
5. Lübbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2003;4(9):641-54.
6. Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. Br J Dermatol. 2017;177(2):395-405.
7. Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodríguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. J Invest Dermatol. 2008;128(6):1430-5.
8. Nicol NH, Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(1):123-39.
9. González-López G, Ceballos-Rodríguez RM, González-López JJ, Feito Rodríguez M, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2017;177(3):688-95.

Eccema ocupacional

Juan Carlos Palazón Cabanes y Juan Francisco Silvestre Salvador
Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

INTRODUCCIÓN

Se entiende como **enfermedad ocupacional, laboral o profesional** toda aquella entidad nosológica que guarda una relación causal con algún factor presente en el lugar de trabajo. Dentro de este grupo de enfermedades, alrededor del 30 % afectan a la piel[1], ocupando el segundo puesto tras los trastornos musculoesqueléticos.

Las **dermatosis ocupacionales o profesionales** se definen como todas aquellas condiciones cutáneas que son causadas, mantenidas o agravadas, directa o indirectamente, por cualquier elemento del ambiente de trabajo. Entre las dermatosis ocupacionales, tienen especial importancia la dermatitis de contacto (DC) y la urticaria de contacto (UC), pues constituyen, respectivamente, entre un 70-90 % y un 10-29 % de todas las dermatosis ocupacionales[2]. Otras enfermedades cutáneas asociadas a la actividad laboral incluyen, entre otras, el cáncer cutáneo, la foliculitis y el acné, las alteraciones de la pigmentación y las alteraciones vasculares.

Estas enfermedades suponen un impacto importante en la calidad de vida del paciente, tanto a nivel personal como profesional, pues asientan sobre zonas de piel expuestas tanto en su actividad laboral como en su quehacer diario. Además, asocian unas implicaciones económicas importantes, si tenemos en cuenta no solo los costes de la asistencia sanitaria, sino también las compensaciones económicas a los trabajadores, el absentismo laboral, la pérdida de productividad, la necesidad de entrenamiento de nuevos trabajadores, etc., costes que podrían sobrepasar los 1,5 billones de euros anuales[3].

En este artículo revisaremos las claves para la detección, tratamiento y prevención del eccema de contacto ocupacional, así como las herramientas necesarias para identificar la relación causal con el ambiente laboral.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de las dermatosis ocupacionales varía sensiblemente entre las distintas series. El hecho de que estas enfermedades condicionen bajas laborales o pérdidas de puestos de trabajo dificulta el cálculo de la incidencia real entre los trabajadores. Los datos suelen verse infraestimados por el llamado “efecto del trabajador sano”, por el cual la morbilidad secundaria al eccema de contacto en el ámbito laboral es menor, paradójicamente, que en la población general[4]. Además, los estudios realizados en distintos países tienen en cuenta solo determinados trabajos y muchos no distinguen entre las diferentes lesiones cutáneas, lo que los hace poco comparables entre sí. Los registros de los que se extraen los datos pueden suponer otra limitación,

como los registros de compensaciones laborales, que suelen incluir únicamente los casos más graves de dermatitis profesional, o bien las encuestas dirigidas a los trabajadores, que podrían sobreestimar las estadísticas al no corroborar el diagnóstico registrado en dichas encuestas. Keegel y cols. llevaron a cabo en 2007 una revisión sistemática para establecer la incidencia del eccema ocupacional en distintos países según los registros nacionales. La incidencia variaba entre 0,5-15 casos por 10.000 empleados al año, con 0,5 casos por 10.000 empleados al año en Europa, 7,7 casos por 10.000 empleados al año en Estados Unidos y 2,2 casos por 10.000 empleados al año en Australia. En países del sudeste asiático, la incidencia es algo mayor[5].

FACTORES DE RIESGO

El desarrollo de todo eccema de contacto depende de tres factores principales: la predisposición del individuo contactado, las condiciones del contacto y la naturaleza del contactante.

Entre los factores del individuo, influye principalmente el tipo de piel: el grosor cutáneo en función de la localización corporal expuesta, el envejecimiento cutáneo por la edad y por la exposición solar crónica y las enfermedades cutáneas de base, principalmente la dermatitis atópica (DA). La DA condiciona una disminución de la función barrera de la piel y una mayor susceptibilidad al desarrollo de lesiones ante agresiones externas normales. El estilo de vida, como el hábito tabáquico y el estrés, influyen negativamente en el pronóstico de la DC[6].

Algunas profesiones presentan una mayor susceptibilidad para el desarrollo de la DC por las condiciones de trabajo bajo las que se produce el contacto, que facilitan que las sustancias exógenas penetren en la piel. Los trabajos "húmedos", como peluqueros, cocineros o trabajadores de la salud, causan un aumento en el contenido de agua del estrato córneo y, por tanto, la penetración de sustancias hidrosolubles. Se considera trabajo húmedo aquel que requiere la inmersión en agua durante más de 2 horas o más de 20 lavados de manos al día[7]. Por otro lado, los trabajos con baja humedad o excesivo frío condicionan una hidratación deficiente del estrato córneo, aumentando su avidez por sustancias líquidas irritantes. El frío, además, puede causar agrietamiento cutáneo, generando una puerta de entrada para las sustancias nocivas. Los trabajos sucios, como los trabajadores de la construcción, mecánicos, fabricantes de herramientas o agricultores, suelen acompañar daños que causan una alteración de la barrera cutánea, lo que predispone al desarrollo del eccema[8].

Otro factor importante para el desarrollo del eccema es la naturaleza de la sustancia externa. Debe ser una sustancia con capacidad irritativa o con capacidad para inducir alergia en un individuo. La concentración de la misma, el pH y el tiempo que permanece en contacto con la piel son factores que influyen en su capacidad para causar eccema ocupacional[7].

TIPOS DE ECCEMA DE CONTACTO OCUPACIONAL

El eccema o la dermatitis de contacto es la forma más frecuente de presentación de las dermatosis ocupacionales. Se trata de una enfermedad inflamatoria cutánea secundaria a la acción de una sustancia química exógena. Su presentación clínica es muy polimorfa y depende de su estadio evolutivo. El espectro clínico incluye eritema, edema, vesículas, ampollas, costras, descamación, hiperqueratosis o liquenificación Puede ser **irritativo,** cuando es la propia sustancia la que tiene capacidad de dañar la piel e inducir una respuesta inflamatoria, sin precisar un contacto previo con el individuo para sensibilizarlo, o **alérgico,** cuando una sustancia de bajo peso molecular (hapteno), aparentemente inocua, provoca una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV en individuos predispuestos y previamente sensibilizados a dicha sustancia. La dermatitis de contacto irritativa (DCI) es más frecuente que la dermatitis de contacto alérgica (DCA), constituyendo la primera un 60-80 % de los casos de dermatitis de contacto[9]. En ocasiones, resulta difícil distinguir entre los tipos de DC, ya que pueden solaparse. Es común que sobre una DCI preexistente se desarrolle una DCA, debido a que los individuos con DCI presentan defectos de la barrera cutánea que facilitan la penetración de los alérgenos del ambiente y la sensibilización a los mismos[9].

En ocasiones, el eccema puede ser desencadenado por sustancias de mayor peso molecular, como son las proteínas del ambiente de trabajo, a través de un mecanismo no bien conocido mediado por una reacción de hipersensibilidad tipo I. A este cuadro se le denomina dermatitis de contacto por proteínas (DCP) y la mayoría de las ocasiones ocurre en un contexto laboral[10].

El 80-90 % de las DC ocupacionales se manifiestan como eccema de manos[11]. Otra localización frecuente es la cara, por la transmisión aérea de los elementos del ambiente. No es común la afectación de las zonas cubiertas, como el tronco o los pies.

Eccema de contacto irritativo

La mayoría de los eccemas de contacto ocupacionales son de origen irritativo. La sustancia irritante causa un daño directo en la superficie cutánea, penetra la capa córnea y causa la muerte de los queratinocitos, liberándose citoquinas responsables de la inflamación. Los agentes irritantes más frecuentemente implicados son[9]:

- Los ácidos y las bases.
- Los disolventes, como los hidrocarburos y derivados del petróleo empleados en el pulido y desengrasado de metales.
- Los aceites de corte y refrigerantes.
- Los desinfectantes y conservantes, como los alcoholes, el formaldehído, el óxido de etileno o los compuestos halogenados (lejía).
- Los detergentes o surfactantes, como los derivados del coco.
- Los plásticos, como los acrilatos y las resinas epoxi, y el caucho.
- La fibra de vidrio, empleada como aislante, presenta también capacidad irritante directamente proporcional a su diámetro.

Eccema de contacto alérgico

La DCA se produce por la sensibilización de un individuo a una sustancia química que penetra en la piel y genera linfocitos T memoria. Entre los alérgenos más frecuentemente implicados en la DCA ocupacional se encuentran[12]:

- El formaldehído, usado en laboratorios, maderas y como conservante de muchos productos empleados en el ambiente laboral, como pinturas, tintas, productos de limpieza, pesticidas, etc.
- La mezcla de carbas y de tiuram, aceleradores del procesamiento de las gomas, presentes en los guantes.
- Las resinas epoxi, empleadas como pegamentos, pinturas, aceites de inmersión, recubrimientos eléctricos, marcapasos o prótesis dentales.
- El níquel, presente en numerosas herramientas de trabajo metálicas.
- Los derivados del coco, como la cocamida dietanolamina (DEA), empleados como fluidos de corte y como surfactantes para productos cosméticos.
- La metilisotiazolinona, un conservante muy ubicuo que suele dar problemas en pintores, soldadores, trabajadores en torres de refrigeración y esteticistas.

Entre las profesiones con más riesgo de DCA se encuentran: los trabajadores de alimentos, los empleados del sector de la construcción, los trabajadores de la salud, los peluqueros y esteticistas, los mecánicos y los fabricantes de herramientas y maquinarias[12]. En la tabla 1 se exponen los principales alérgenos que se relacionan con las distintas profesiones afectadas.

Tabla 1. Principales profesiones implicadas en la dermatitis de contacto y sustancias relacionadas con estas

PROFESIÓN	CONTACTANTE
Manipuladores de alimentos	
• Agricultores	Pesticidas (tiuram mix, propiconazol, mercaptobenzotiazol, formaldehído)
• Cocineros	Disulfuro de dialilo (ajo) Proteínas de alimentos
Trabajadores de la construcción	
• Carpinteros	Polvo de madera tropical Liberadores de formol
• Albañiles	Cemento (cromo hexavalente)
• Electricistas	Soldaduras (colofonia)
• Pintores	Resinas epoxi Liberadores de formol MC/MI
• Fontaneros	Acrilatos. Resinas epoxi (pegamentos)
Profesionales sanitarios	Aceleradores de las gomas (dietilditiocarbamato de zinc, carba mix, tiuram mix) Glutaraldehído (desinfección de material) Colofonia (apósitos) Conservantes (MC/MI, quaternium 15) y surfactantes (cocamida DEA)
Dentistas	Acrilatos (puentes, coronas, dentaduras)
Peluqueros	Tintes (parafenilendiamina, tolueno-2,5-diamina) Permanentes (gliceril monotioglicolato) Decolorantes (persulfato de amonio) Níquel (por uso de decolorantes)
Esteticistas	Monómeros de resinas acrílicas (HEMA)
Mecánicos	DCI por lubricantes, aceites, disolventes Aceleradores de las gomas (carba mix, tiuram mix) Conservantes (MC/MI)
Industria	
• Automovilística y aeroespacial	Resinas epoxi Aceites de corte (formaldehído, MC/MI, colofonia)
• Electrónica	Cobalto
• Imprenta	Cobalto (oxidación de tintas) Acrilatos (planchas de impresión) Propilenglicol (limpieza de maquinaria)
Empleados del hogar	Conservantes y perfumes (productos de limpieza) Aceleradores de las gomas (carba mix, tiuram mix)
Floristas	Bulbo del tulipán (dedo tulipán) Sesquiterpenos (familia *Compositae*)

MC/MI: metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona; DEA: dietanolamina; HEMA: 2-hidroxietil metacrilato; DCI: dermatitis de contacto irritativa.
Fuente: adaptada de las referencias 12 y 13.

Eccema de contacto por proteínas

La DCP constituye una causa de DC de menor frecuencia, pero de gran importancia, pues se asocia con bajas laborales más largas y con más visitas al especialista[14]. En la DCP, el eccema se desencadena por el contacto con una proteína que causa, en individuos previamente sensibilizados, una reacción de hipersensibilidad IgE mediada. La latencia entre el contacto y el desarrollo del eccema suele ser inferior a 1 hora. Este tipo de DC es más frecuente entre los individuos atópicos. Son raras las reacciones sistémicas asociadas a la DCP, aunque en individuos atópicos ambos cuadros pueden ocurrir de modo concomitante[10]. Entre las proteínas implicadas se encuentran la comida fresca, las semillas y cereales y las plantas. Es una enfermedad típica de manipuladores de alimentos y suele localizarse en las manos. Los cocineros son los más afectados, pues se trata de un trabajo húmedo con frecuente lavado de manos y microtraumatismos, lo que facilita su sensibilización[10].

Eccema de contacto fotoinducido

Es aquel que aparece tras el contacto con una sustancia exógena en combinación con la exposición a la radiación ultravioleta (RUV). Característicamente afecta a zonas expuestas a la RUV, respetando las zonas de sombra, como las regiones retroauricular, submentoniana y periocular[15].

La fototoxicidad se produce tras una interacción entre el contactante y la RUV en el interior de la piel, generando especies reactivas responsables del daño celular y la inflamación. Las lesiones aparecen inmediatamente tras la exposición lumínica y presentan un aspecto similar a las quemaduras[16]. Entre las profesiones implicadas, destacan los techadores, por el manejo de derivados del alquitrán; los manipuladores de alimentos, por la manipulación de plantas con furocumarinas, como la lima o el apio, responsables de la dermatitis berloque; o los trabajadores en imprentas, por el ácido amil-orto-dimetilaminobenzoico presente en el colorante Disperse blue-35[15].

En la fotoalergia, el contactante es transformado por acción de la RUV en un compuesto capaz de inducir una sensibilización y una respuesta alérgica en el individuo. Las lesiones aparecen de modo retardado tras la exposición solar y son de aspecto eccematoso[16]. Se asocia a profesionales como los sanitarios y farmacéuticos, por la manipulación de antiinflamatorios tópicos, como el ketoprofeno, o de medicación antipsicótica, como la clorpromazina; los agricultores, por el contacto con pesticidas, y los trabajadores de la industria cosmética, por el manejo de filtros solares, como las benzofenonas, o las fragancias, como el almizcle y el sándalo[15].

DIAGNÓSTICO

Historia clínica

La historia clínica es esencial para establecer el diagnóstico de eccema ocupacional y debería incluir[9]:

- **Historia de la enfermedad:** momento de inicio, sospecha causal, evolución de los síntomas, factores agravantes, mejoría en vacaciones o fin de semana, tratamientos utilizados, aparición de clínica similar en sus compañeros de trabajo, etc.
- **Antecedentes personales y familiares de enfermedades cutáneas.**
- **Profesión del individuo:** trabajo actual y trabajos previos, las tareas que realiza y el ambiente de trabajo en el que se desenvuelve.

Sería de gran ayuda la visita presencial al lugar de trabajo con el fin de comprender cuáles son los pasos reales de la cadena de trabajo e identificar en qué punto se encuentra el problema. La principal limitación es el tiempo y la dificultad que implica llevar a cabo esta visita. Por esta razón, la mayoría de las ocasiones contamos exclusivamente con la explicación del paciente sobre su actividad laboral. Existen herramientas que pueden facilitar esta investigación, como solicitar a los pacientes que realicen vídeos de las tareas que llevan a cabo en el lugar de trabajo o que aporten el material que emplean en el trabajo (herramientas, equipos de protección, etc.)[9].

Debemos conocer también la composición de los materiales empleados, accesible a través del etiquetado de los productos o de las Fichas de Datos de Seguridad (FDS). Las FDS son registros sobre la composición de los materiales empleados en el lugar de trabajo. Deben incluir el nombre de la sustancia dañina, las propiedades químicas del producto, los daños físicos que puede causar y la vía de entrada, los límites de exposición a la sustancia, la carcinogenicidad, las recomendaciones de lavado y otras medidas de control y el contacto de la compañía para solicitar más información[17]. Muchas veces estos datos son insuficientes, pues existen componentes potencialmente alergénicos en concentraciones inferiores a las de obligada declaración (< 1 %) que no son incluidos en el etiquetado, o componentes a los que se refieren de modo genérico, como, por ejemplo, las fragancias. En estos casos debemos contactar con los fabricantes para obtener la composición completa de un producto.

Exploración física

Debemos valorar la localización y la extensión de las lesiones para intentar identificar las posibles causas implicadas. Es importante ex-

plorar toda la extensión cutánea en busca de datos que orienten a la etiología del cuadro, por ejemplo, placas de psoriasis en codos.

En el caso del eccema de manos, la distribución de las lesiones puede ayudarnos a orientar el origen del mismo. Existen diferentes patrones[13]:

- **Patrón en agarre de pinza:** afecta a la zona distal de los tres primeros dedos, típico de la DCI friccional, por contacto con dinero, papel, etc., o de la DCA de dentistas, cocineros o floristas (imagen 1).
- **Patrón en agarre palmar:** limitado a la palma de la mano, es típico de psoriasis o DA, aunque conviene descartar trabajos que requieran el contacto con dicha zona, como el uso de ratones o palancas de cambio (imagen 2).
- **Patrón en delantal:** comienza por la cara dorsal de los espacios interdigitales y se extiende posteriormente por dorso y palma de la mano; es típico de la DCI en aquellas profesiones en contacto con líquidos irritantes.
- **Patrón en anillo:** limitado a la zona de la sortija, orienta a DCI siempre y cuando se descarte una alergia a metales (imagen 3).
- **Patrón en guante:** afecta a dorso de mano y muñecas, respetando espacios interdigitales, y orienta a DCA por guantes (imagen 4).

Imagen 1. Patrón en agarre de pinza

Se aprecia pulpitis de los dos primeros dedos de la mano izquierda, con una prueba del parche positiva para disulfuro de dialilo (ajo).
Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante.

Imagen 2. Patrón en agarre palmar debido a la sujeción del mango de goma de la herramienta de la imagen

Prueba del parche positiva para la goma negra.
Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante.

Imagen 3. Patrón en anillo por retención de sustancias irritantes en dicha zona

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante.

Imagen 4. Patrón en guante

Apréciese la afectación de la cara volar de la muñeca y el respeto de los espacios interdigitales.
Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante.

Otro patrón relacionado con la exposición laboral es el patrón aerotransportado (imagen 5), que afecta principalmente a cara, cuello, escote y partes expuestas de miembros superiores. En la cara, afecta a párpados superiores e inferiores, pliegue nasogeniano, región retroauricular y zona submentoniana; respeta característicamente el dorso y la punta nasal (signo del pico), lo que ayuda a diferenciarlo del eccema fotoalérgico. Suele relacionarse con la manipulación de fármacos por personal sanitario, con los sesquiterpenos de las plantas en trabajos al aire libre y con profesiones expuestas a las resinas epoxi[13].

Existen siete criterios diagnósticos propuestos en 1989 por Mathias[18] que permiten predecir la implicación de las sustancias presentes en el ambiente laboral en el desarrollo de una DC. Emplea los datos clínicos recogidos durante la anamnesis y la exploración física, así como los resultados de las pruebas epicutáneas. Si se cumplen cuatro o más criterios, aumenta a más de un 50 % la probabilidad de una relación causal entre la sustancia sospechosa y el eccema[19] (tabla 2).

Imagen 5. Patrón aerotransportado con prueba del parche positiva para resinas epoxi

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante.

Tabla 2. Criterios de Mathias

1	¿La apariencia clínica es compatible con una dermatitis de contacto?
2	¿Existen exposiciones laborales potencialmente irritantes o alergénicas?
3	¿La distribución anatómica de la dermatitis es consistente con la exposición durante las tareas laborales?
4	¿Existe una asociación temporal entre el debut de la dermatitis y la supuesta fuente de exposición?
5	¿Se han descartado otras causas de exposición no laboral?
6	¿La dermatitis mejora cuando el individuo es apartado de la fuente de exposición laboral sospechosa?
7	¿El test del parche ha identificado algún agente causal probable?

Fuente: modificada de la referencia 19.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de eccema es clínico. Mediante la aplicación de los criterios de Mathias podemos deducir el origen laboral del mismo. Pero necesitamos de la realización de pruebas diagnósticas, en concreto las pruebas de alergia, para establecer la naturaleza alérgica o no del eccema ocupacional.

Pruebas epicutáneas

Las pruebas epicutáneas constituyen el *gold standard* en el diagnóstico de una DCA. Se aconseja realizarlas ante la sospecha de DCA y en los casos de DC de más de 3 meses de evolución y de causa desconocida. También conviene practicarlas en eccemas refractarios a medidas terapéuticas y de evitación adecuadas.

Existen diferentes baterías de alérgenos para la realización de las pruebas epicutáneas. En nuestro medio se emplea la batería estándar del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea. Además, existen baterías específicas para alérgenos presentes en el ámbito laboral: peluquería, aceites de corte, metales, plásticos y pegamentos, calzado, panadería, acrilatos, etc.

Si no disponemos de un parche estandarizado de la sustancia sospechosa, hay que ser muy cauteloso antes de aplicarla sobre la piel del enfermo. Debemos consultar la FDS y al fabricante. DeGroot ha elaborado un listado muy útil de sustancias químicas con las diluciones a las que pueden ser testadas. Si tenemos dudas, es preferible no testar la sustancia sospechosa, pues la posibilidad de producir una sensibilización o una quemadura es alta[20].

Prick test

El *prick test* permite estudiar reacciones de hipersensibilidad tipo I a distintas sustancias, como ocurre en la DCP y la UC. Para la inoculación, se emplean test comercializados. Si la sustancia sospechosa no está disponible, se puede realizar un *prick-prick test*, mediante el cual se contamina la lanceta que vamos a utilizar para realizar el *prick test* con el producto que queremos estudiar, y posteriormente se inocula en la piel del paciente[10].

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del eccema de contacto de localización palmar debe incluir: DA, psoriasis, queratodermias hereditarias o adquiridas, dermatofitosis, manos de mecánico del síndrome antisintetasa, granuloma anular y síndrome de Bazex.

Las formas generalizadas podrían generar dudas diagnósticas con linfomas cutáneos, toxicodermias, enfermedades ampollosas, escabiosis y enfermedades eritematodescamativas, como la pitiriasis rosada, la pitiriasis versicolor, la DA y la psoriasis.

En caso de dermatitis en zonas fotoexpuestas, habría que hacer el diagnóstico diferencial con lupus cutáneo, dermatitis seborreica, prurigo actínico, erupción polimorfa lumínica o dermatitis actínica crónica. La realización de una biopsia cutánea puede ser de utilidad para descartar la mayoría de estas patologías.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En el manejo terapéutico de cualquier eccema son tan importantes las medidas de evitación y protección como la instauración de un tratamiento médico. Para ello puede ser necesario apartar al paciente del ambiente laboral durante un periodo de tiempo hasta la resolución del cuadro.

Desde el punto de vista legal, es necesaria la elaboración de un informe médico, que debe incluir, en un lenguaje comprensible, anamnesis y exploración física, los resultados de las pruebas epicutáneas (pudiendo hacer referencia a los criterios de Mathias), el seguimiento y las recomendaciones médicas. Opcionalmente, se pueden aportar instrucciones de tratamiento, medidas de prevención y rehabilitación del paciente[21]. El informe médico es un documento de gran importancia para su derivación a la mutualidad laboral, valoración por la inspección médica y evaluación por los equipos de valoración de incapacidades, que serán los que decidan si presenta una enfermedad profesional o no[22].

Tras eliminar la causa, iniciaríamos el tratamiento activo. Es importante iniciarlo precozmente para prevenir el desarrollo de formas crónicas, cuyo manejo será más difícil. La mayoría de las guías recomiendan el uso de corticoides tópicos (CT) como primera línea terapéutica. Según la localización y las características del eccema, se decidirá la potencia y el vehículo más apropiados. Se deben administrar una o dos veces al día durante no más de 3 semanas[23]. Ante un fallo terapéutico, debemos comprobar la adherencia al tratamiento; si es correcta, se podría combinar la terapia tópica con un ciclo corto de corticoides orales, o bien plantear otros tratamientos, como fototerapia, retinoides orales, ciclosporina, metotrexato o micofenolato de mofetilo[24]. Ante la falta de respuesta a los CT tópicos debemos descartar una sensibilización a alguno de sus componentes, por lo que sería recomendable la realización de pruebas epicutáneas con productos propios.

En aquellos eccemas crónicos con buena respuesta al tratamiento con CT, y tras la suspensión de los mismos, conviene utilizar los inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT), tacrólimus y pimecrólimus. Estos se pueden emplear durante largos periodos de tiempo. En caso de falta de respuesta o alergia a los CT, los ICT podrían emplearse como alternativa terapéutica[25].

Se recomienda instruir a los pacientes en el uso frecuente de emolientes. Además, se deben controlar los productos de higiene utilizados, recomendando limpiadores sin surfactantes jabonosos ni fragancias[25].

Prevención

La prevención es un elemento clave en el control del eccema ocupacional. Existen tres niveles distintos para instaurar las medidas preventivas:

Prevención primaria

Consiste en actuar antes de la aparición de la enfermedad. Entre las medidas de prevención primaria se encuentran las medidas generales u organizativas y las medidas individuales.

Para la introducción de las medidas generales es necesario realizar una evaluación del riesgo ocupacional, que consiste en la identificación de las fuentes de exposición potencialmente irritantes o alergénicas. Se ha propuesto un modelo jerárquico en el control de las sustancias dañinas en función de la importancia de las mismas en la evitación del contacto[26]: 1) Eliminación, consistente en la retirada de la sustancia dañina; 2) Sustitución, cambiando la sustancia dañina por otra inocua (por ejemplo, porcentaje permitido de cromo hexavalente

en el cemento); 3) Aislamiento, eliminando el contacto de la sustancia con los empleados mediante la automatización de procedimientos; 4) Control administrativo, estableciendo medidas tales como la rotación periódica de los trabajadores por los diferentes puestos de trabajo; 5) Protección personal (guantes, protecciones oculares, etc.) que, a pesar de ser la primera medida que se suele establecer, es, sin embargo, la menos efectiva. Las medidas de prevención generales son, en muchas ocasiones, difíciles de implantar, sobre todo en pequeñas empresas. En estos casos, las medidas de prevención primaria a nivel individual se convierten en las medidas de primera línea[9].

Como medida de protección individual, resulta de gran importancia el uso de guantes. Se deben emplear en trabajos con humedad o en los que se manejen sustancias potencialmente dañinas. La elección del tipo de guante dependerá del tipo de material que se está manipulando: guantes de algodón para cartón o papel, guantes de cuero si se manejan sólidos, guantes de plástico desechables si se manejan alimentos y guantes de vinilo, nitrilo o goma si se manejan líquidos. Con respecto a la protección frente a líquidos, los guantes de látex protegen frente a materiales acuosos, pero ofrecen escasa protección a aceites, solventes y productos químicos, mientras que los guantes de nitrilo son protectores contra aceites y solventes, y los guantes de vinilo, contra la mayoría de los productos químicos[21, 24]. El uso de guantes debe evitarse durante periodos largos. Si es necesario llevarlos durante más de 10-15 minutos, se deben emplear guantes de algodón por debajo de los de otros materiales, y cambiarlos a lo largo del día para asegurar que siempre estén secos[24].

El uso de guantes puede complementarse con el uso de cremas barrera, sustancias que proporcionan una capa protectora sobre la piel que ayuda a reducir el efecto de los contaminantes al contactar con ella, protegiendo temporalmente la piel expuesta de los estímulos dañinos o irritantes. Se recomienda aplicarlas antes del trabajo y dos o tres veces durante el trabajo si es necesario, y nunca deberán sustituir al uso de guantes[27].

Otro elemento de la prevención primaria son las intervenciones de educación, que han demostrado ser de gran efectividad para el control de las dermatitis ocupacionales. Consiste en instruir a los trabajadores en las pautas de buena conducta: conocer su trabajo y las sustancias nocivas presentes en él, consultar precozmente por lesiones cutáneas incipientes, usar correctamente los elementos de protección individual, cuidar la higiene personal durante y después de la jornada laboral, etc. Esto se consigue mediante charlas, implantación de folletos y recordatorios en el lugar de trabajo, etc.[9, 22].

Prevención secundaria

Consiste en la detección y el tratamiento precoces de la enfermedad leve, la eliminación de la exposición a las sustancias implicadas lo antes posible y el empleo de elementos barrera durante la jornada laboral. Con estas medidas conseguimos evitar la cronificación de la dermatosis ocupacional. En ocasiones es necesario apartar al individuo del puesto de trabajo para conseguir la recuperación y evitar la polisensibilización.

Para un correcto funcionamiento de la prevención secundaria, es necesaria la formación de equipos multidisciplinares que incluyan, al menos, un dermatólogo y un médico del trabajo. La implantación de reconocimientos médicos de la empresa es una herramienta muy útil para la detección precoz[22, 24]. Existen países con un sistema de comunicación precoz de enfermedad laboral muy bien estructurado, en los que la identificación de los problemas cutáneos por causa laboral de modo temprano constituye una fuente de incentivos para los médicos responsables, animándoles en la búsqueda activa de estas enfermedades[2].

Prevención terciaria

Una vez establecida la dermatosis ocupacional, la resolución de la misma constituye un reto terapéutico. Es necesario iniciar un programa de rehabilitación y eliminación radical de la fuente de exposición. Cuando no se pueden controlar los daños ejercidos por la sustancia en el ambiente laboral, es necesario el abandono del puesto de trabajo para asegurar la recuperación del individuo.

El modelo Osnabrück constituye un programa de prevención terciaria individual iniciado en Alemania para aquellos casos en los que la prevención primaria y secundaria no han sido eficaces. Este programa plantea el ingreso del paciente durante 3 semanas para iniciar el correcto proceso diagnóstico y comenzar un tratamiento intensificado. Tras este periodo de tiempo, el paciente es dado de alta para continuar con el tratamiento de modo ambulatorio y asistiendo a revisiones dermatológicas periódicas durante otras 3 semanas antes de la incorporación al trabajo. Finalmente, el paciente ya recuperado se incorpora a su puesto de trabajo, manteniendo un contacto estrecho con el dermatólogo responsable. Con ello se ha observado a largo plazo una mejora de la calidad de vida del paciente, una reducción de la gravedad de la enfermedad y de la necesidad de CT frecuentes, así como una reducción del absentismo laboral y de la pérdida de productividad, que se traduce en una reducción de costes por enfermedad[28].

CONCLUSIONES

El eccema ocupacional constituye un problema frecuente en nuestro medio que afecta a la calidad de vida del individuo y que conlleva un gasto económico importante. Aunque es fácilmente identificable, pues el diagnóstico es clínico, el abordaje del eccema ocupacional no siempre es el adecuado, pues requiere de una serie de estudios complementarios para determinar la etiología concreta de este problema y de un estrecho seguimiento del paciente, lo cual supone tiempo y esfuerzo.

Resulta esencial la formación de equipos multidisciplinares que pongan en marcha un proceso de detección, manejo y tratamiento precoz del eccema ocupacional e instauren medidas de prevención en el ambiente laboral, tanto a nivel general como individual, con el fin de mitigar el impacto personal y social de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. Int Arch Occup Environ Health. 1999;72:496-506.
2. Alfonso JH, Bauer A, Bensefa-Colas L, Boman A, Bubas M, Constandt L, et al. Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe - position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:31-43.
3. Diepgen TL, Scheidt R, Weisshaar E, John SM, Hieke K. Cost of illness from occupational hand eczema in Germany. Contact Dermatitis. 2013;69:99-106.
4. Shah D. Healthy worker effect phenomenon. Indian J Occup Environ Med. 2009;13(2):77-9.
5. Keegel T, Moyle M, Dharmage S, Frowen K, Nixon R. The epidemiology of occupational contact dermatitis (1990-2007): a systematic review. Int J Dermatol. 2009;48:571-8.
6. Olesen CM, Agner T, Ebbehøj NE, Carøe TK. Factors influencing prognosis for occupational hand eczema: new trends. Br J Dermatol. 2019;181:1280-6.
7. Cohen DE. Dermatitis de contacto irritativa. En: Bolonia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatología. 4.ª ed. España: Elsevier España; 2019;262-73.
8. Beltrani VS. Occupational dermatoses. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003;3:115-23.
9. Lampel HP, Powell HB. Occupational and Hand Dermatitis: a Practical Approach. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56:60-71.
10. Barbaud A. Mechanism and diagnosis of protein contact dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20:117-21.
11. Koch P. Occupational contact dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2001;2:353-65.
12. Chu C, Marks JG Jr, Flamm A. Occupational Contact Dermatitis: Common Occupational Allergens. Dermatol Clin. 2020;38:339-49.
13. Rozas-Muñoz E, Gamé D, Serra-Baldrich E. Dermatitis de contacto alérgica por regiones anatómicas. Claves diagnósticas. Actas Dermosifiliogr, 2018;109:485-507.
14. Loddé B, Cros P, Roguedas-Contios AM, Pougnet R, Lucas D, Dewitte JD, et al. Occupational contact dermatitis from protein in sea products: who is the most affected, the fisherman or the chef? J Occup Med Toxicol. 2017;12:4.
15. Deleo VA. Photocontact dermatitis. Dermatol Ther. 2004;17:279-88.

16. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2010;26:56-65.
17. Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Bonde JPE, Johansen JD. Difficulties in using the material safety data sheets to analyse occupational exposures to contact allergens. Contact Dermatitis 2015;72:147-53.
18. Mathias CG. Contact dermatitis and workers' compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. J Am Acad Dermatol. 1989;20:842-8.
19. Ingber A, Merims S. The validity of the Mathias criteria for establishing occupational causation and aggravation of contact dermatitis. Contact Dermatitis. 2004;51:9-12.
20. DeGroot AC. Patch testing: test concentrations and vehicles for 4900 chemicals. 4th ed. Wapserveen: Acdegroot publishing; 2018.
21. Hollins LC, Flamm A. Occupational Contact Dermatitis: Evaluation and Management Considerations. Dermatol Clin. 2020;38:329-38.
22. UGT Madrid. Cuadernillo Informativo de PRL: La Dermatosis Laboral. Disponible en: https://madrid.ugt.org/sites/madrid.ugt.org/files/node_gallery/Galer-a%20Publicaciones/cuadernillodermatosisbaja.pdf. [Último acceso: 11 d abril de 2021].
23. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 1996;35:615-9.
24. Silvestre Salvador JF, Heras Mendaza F, Hervella Garcés M, Palacios-Martínez D, Sánchez Camacho R, Senan Sanz R, et al. Guía para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del eccema de manos. Actas Dermosifiliogr. 2020;111:26-40.
25. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, Feldman S, Hanifin J, Simpson E, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Part 2: management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;71:116-32.
26. Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Hierarchy of Controls. Disponible en: https://www.cdc.gov/niosh/topics/hierarchy/default.html. [Ultimo acceso: 11 de abril de 2021].
27. Bauer A, Rönsch H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schutterlaar M, et al. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis (Review). Cochrane Database Sys Rev. 2018;4(4):CD004414.
28. Brans R, Skudlik C, Weisshaar E, Scheidt R, Ofenloch R, Elsner P, et al. Multicentre cohort study 'Rehabilitation of Occupational Skin Diseases - Optimization and Quality Assurance of Inpatient Management (ROQ)': results from a 3-year follow-up. Contact Dermatitis. 2016;75:205-12.

Papel de la IL-13 en la dermatitis atópica

Esther Serra-Baldrich
Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La dermatitis atópica (DA) es bien conocida como una enfermedad cutánea inflamatoria que se ha considerado paradigma de las enfermedades inmunomediadas de tipo 2 (T2).

Las interleucinas IL-4 e IL-13 se erigen como citoquinas pivotales, sugiriéndose que la IL-4 poseería un efecto central y que la IL-13 poseería un efecto inflamatorio en la periferia. La IL-13 estaría sobreexpresada localmente y ocasionaría un gran impacto en la biología cutánea, tanto para reclutar células inflamatorias como para alterar el microbioma o para alterar la función barrera.

En este trabajo vamos a revisar el papel que juega la IL-13 en la patogenia de la DA.

ESTRUCTURA Y RECEPTORES

La IL-13 pertenece a las citoquinas de tipo I y comparte su estructura terciaria definida por un núcleo hidrofóbico helicoidal -4α. Está secretada principalmente por los linfocitos Th2, pero existen asimismo otras células, como las células innatas linfoides tipo 2 (ILC2), los basófilos y los mastocitos, que pueden ser fuentes de la misma.

La IL-13 se descubrió en 1993 como una citoquina única relacionada con Th2 que afecta a las células B y a los monocitos, regulando así las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Los genes de IL-13 se encuentran en el cromosoma 5q31. Las células linfoides innatas del grupo 2 de la mucosa expresan principalmente IL-13 y poca IL-4. De manera muy notable, un análisis transcriptómico a gran escala reveló el papel específico y dominante de IL-13 en la piel lesional de la DA porque la expresión de IL-4 era casi indetectable.

IL-4 e IL-13 han sido implicadas como actores importantes en la patogénesis de enfermedades atópicas, como asma, rinitis alérgica y DA. Ambas citoquinas ejercen sus efectos a través de IL-4Rδ que se expresa en linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, entre otros.

Las dos citoquinas comparten en su receptor una subunidad común, que es la cadena IL-4Rα1. El receptor primario IL-4 o llamado asimismo receptor tipo 1 está formado por la cadena IL-4Rα y una subunidad de cadena γ. Esta cadena γ se descubrió originalmente como tercer receptor de IL-2Rγ. Estas subunidades de receptores están vinculadas a JAK1 y JAK3, respectivamente, y ponen en marcha la vía de señalización de transducción y activación de transcripción 6 (STAT6).

Existe otro receptor denominado tipo II que está formado por la cadena IL-4Rα y la cadena IL-13Rα1. Tanto IL-4 como IL-13 se unen a este receptor para activar JAK1 y tirosinkinasa 2 (TYK2), que, a su vez, activan STAT6.

Es bien conocido que la expresión de los receptores tipo 1 y tipo 2 varían entre las diferentes células. Las células hematopoyéticas, como los linfocitos, expresan niveles bajos de IL-13Rα1 y grandes cantidades de γ. En cambio, en las células no hematopoyéticas existe una expresión elevada de IL-13Rα1 y muy bajos o nulos niveles de γ.

IL-13 se une con alta afinidad a otro receptor denominado IL-13Rα2, considerado como un receptor señuelo (*decoy*), sin actividad de señalización intracelular. Sin embargo, recientemente se ha podido constatar que IL-13Rα2 se puede asociar a la proteína quitinasa-3-like1 (CH3L1 o YKL-40 codificada por el gen CH3L1), que proporciona una vía alternativa sobre las proteínas quinasas activadas por mitógenos, proteína quinasa B y ß-catenina.

Además de IL-13, otros mediadores inflamatorios pueden regular al alza la expresión génica de IL-13Rα2. Como IL-4 e IL-13 compiten para unirse al receptor II, la ratio IL-4/IL-13 determinaría cuál de las dos citoquinas dirigiría la respuesta inflamatoria.

Los keratinocitos y los fibroblastos expresan IL-4Rα, IL-13Rα1 e IL-13Rα2.

Tanto IL-4 como IL-13 (vía STAT6) disminuyen la expresión de proteínas estructurales cutáneas, como son la filagrina, la loricrina, las keratinas 1 y 10, la involucrina, la desmogleína, la hornerina y la desmocolina 1. Además, modifican la composición de los lípidos que intervienen en la función barrera.

Por otro lado, IL-13 disminuye la producción de péptidos antimicrobianos (AMP) por parte de los queratinocitos, interviniendo de este modo en la disbiosis que se observa en la piel de los pacientes con DA.

La IL-13 induce a los queratinocitos a atraer células T de tipo CD4+/CCR4+ (vía producción quimiocina 22). Se ha descubierto que IL-13, debido a su alta afinidad con el receptor IL-13Pα2/YKL-40, induce vía

linfopoyetina estromal tímica (TSLP), un incremento en el depósito de colágeno y con ello un remodelado de fibrosis en el tejido, que son hechos observables en las lesiones más crónicas de la DA. Además, IL-13 induce la expresión de la metaloproteinasa 9 (MMP-9) en los queratinocitos humanos, que remodela el tejido por acción del colágeno IV de la membrana basal, y a su vez disminuye la regulación que harían las MMP-13 de los fibroblastos, disminuyendo la degradación del colágeno, con el resultado de más fibrosis.

El rascado mecánico y la IL-13 regulan positivamente la expresión de IL-13Rα2 en los queratinocitos, activando así una respuesta compensatoria reactiva contra cantidades excesivas de IL-13.

IL-13 Y PRURITO

Las citoquinas IL-4/IL-13 muestran un papel directo en el picor. Sus acciones están mediadas por la vinculación a cuatro diferentes tipos de receptores, a saber: IL-4R, tipo II IL-4R, tipo II IL-13R e IL-13Rα2, explicando los múltiples efectos fisiológicos comunes entre estas dos interleucinas.

Las citoquinas IL-33 y TSLP derivadas de células epiteliales se inducen en los queratinocitos estresados en el contexto de disfunción de barrera y promueven la activación de células inmunes de tipo 2, incluidos basófilos, células ILC2 y Th2. Colectivamente, estas células producen las citoquinas efectoras IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, que contribuyen a la patogenia de la DA. Además, los niveles elevados de citoquinas de tipo 2 promueven la producción de inmunoglobulina E (IgE), activación de mastocitos y liberación de histamina.

Por lo tanto, el estudio de la compleja interrelación entre varias células efectoras y las citoquinas representa una gran oportunidad para comprender mejor la relación entre la inflamación de la piel y el prurito.

Recientemente, se ha demostrado que IL-13 actúa directamente sobre las neuronas sensoriales del prurito para promover el picor. En particular, el receptor de IL-4Rα se expresa y es funcionalmente activo en las neuronas sensoriales humanas.

A pesar de que IL-13/IL-4 parece que no inducen prurito agudo, sí que actuarían como pruritógenos e inducirían el comportamiento del rascado. Además, potenciarían la respuesta mediada por la histamina o por la IL-31.

PAPEL EN BARRERA CUTÁNEA

La FLG es la proteína clave para mantener la integridad normal de la barrera epidérmica y la hidratación del estrato córneo. Muchas proteasas están involucradas en este complejo procesamiento. El precursor pro-FLG se desfosforila con una concentración creciente de calcio y se escinde proteolíticamente por proteasas, como la matriptasa, CAP1, KLK7 y KLK5, para liberar la proteína FLG durante la diferenciación de los queratinocitos. El procesamiento posterior es provocado por la cisteína proteasa caspasa-14, que produce los productos de degradación higroscópica, ácido urocánico y ácido pirrolidona carboxílico (conocidos como componentes esenciales de los factores hidratantes naturales, NMF). LEKTI puede inhibir globalmente el procesamiento de degradación de FLG mediante la supresión de las proteasas mencionadas anteriormente. El equilibrio entre la actividad proteolítica y su inhibidor es fundamental para mantener la homeostasis de FLG.

Al mismo tiempo que se sabe que las mutaciones de pérdida de función en FLG son un factor genético importante en la patogénesis de la DA, se conoce que la expresión de FLG disminuye significativamente también por las citoquinas Th2, como IL-4/13.

KLK5 y KLK7 son serinas proteasas esenciales relacionadas con la descamación epidérmica en la piel. Se ha demostrado previamente que la actividad de KLK5 y KLK7 está regulada al alza en la piel de pacientes con DA, especialmente en lesiones agudas. IL-4/13 puede aumentar la expresión de KLK5 y KLK7 en NHK, con un efecto más fuerte en KLK7 que en KLK5, tanto en estados celulares indiferenciados como diferenciados.

La expresión discrepante de KLK5 en los queratinoctios humanos normales y en HaCaT puede deberse a sus diferentes respuestas inherentes a las citoquinas Th2, como lo ejemplifica Morizane *et al*. Se presume que un alto nivel de matriptasa y CAP1 puede romper la barrera cutánea, aumentando la degradación de FLG y disminuyendo la adhesión intercelular y acelerando la descamación. De manera similar, algunas investigaciones han demostrado que la disfunción de la barrera también conduce a un aumento de la actividad de la serina proteasa. Por lo tanto, el alto nivel de expresión de las serinas proteinasas (SP) y las citoquinas Th2 pueden interactuar entre sí y formar un círculo vicioso para alterar la piel en la lesión de la DA.

Por otro lado, la expresión de caspasa-14 de IL-13 está moderadamente regulada a la baja en queratinocitos humanos normales (NHK) y de líneas queratinocitarias (HaCaT). Estos resultados sugieren que IL-13 podría acelerar la proteólisis de pro-FLG y, en el último paso de la proteólisis de FLG, inhibir la formación de NMF a través de caspasa regulada negativamente. La disminución del nivel de NMF daría como resultado un cambio de pH en el estrato córneo, que podría afectar a la actividad de KLK5, 7 y dañar aún más la barrera cutánea.

IL-13 puede disminuir la expresión de LEKTI en los queratinocitos humanos. La expresión deficiente de LEKTI y el aumento de las expresiones de KLK5, 7 en los queratinocitos bajo desequilibrio de citoquinas Th1/Th2 pueden conducir a la escisión del desmosoma y la expresión y procesamiento anormales de FLG e inducir el deterioro de la barrera cutánea.

La DA parece implicar un círculo vicioso entre la respuesta inflamatoria y el defecto de la barrera cutánea a través de FLG y sus procesos con proteasas.

La expresión de genes del complejo de diferenciación epidérmica (EDC) también se modula activamente por estímulos internos, como las citoquinas. La expresión génica de FLG, FLG2, LOR, IVL y S100A7 se ve afectada de forma diferente en la DA y en la psoriasis.

En particular, se sabe que la IL-13 disminuye la expresión de FLG, LOR e IVL *in vitro*. Por lo tanto, un medio inflamatorio polarizado en Th2 en la DA puede tener más influencia en la regulación a la baja de la expresión de FLG que la mutación por pérdida de función del gen FLG.

El análisis transcriptómico a gran escala de la piel lesionada en la DA ha revelado el papel específico y dominante de IL-13 en esta zona porque la expresión de IL-4 es casi indetectable.

Además de FLG, la expresión de LOR, IVL y FLG2 está regulada a la baja o se produce de forma prematura en la piel lesionada y no lesionada de la DA en comparación con su expresión en la piel normal de individuos sanos.

Se ha sugerido que IL-13 activa otros miembros de la familia STAT, incluyendo STAT1, STAT3 y STAT5, indicando que la activación de STAT3 transmitiría señales diferentes a las de la activación de STAT6, y que la activación de STAT3 sería probablemente responsable de la regulación a la baja de las moléculas de EDC en los queratinocitos.

Dado que tanto IL-4Rα/γc como IL-4Rα/IL-13Rα1 requieren la familia JAK para su activación, diferentes tipos de inhibidores de JAK restauran de manera potente la regulación a la baja de moléculas EDC mediadas por IL-4/IL-13 (IVL, LOR, FLG y FLG2) y mejoran la función de barrera cutánea *in vitro* e *in vivo*.

La interleucina-13 regula al alza la expresión de periostina en los queratinocitos a través de la activación de STAT6.

La periostina (POSTN) es una proteína matricelular de la matriz extracelular no estructural que se expresa en gran medida en los sitios de lesión o inflamación. La principal fuente de periostina son los fibroblastos. Los queratinocitos producen periostina, pero en mucho menor grado que los fibroblastos.

La expresión de la periostina se ve reforzada por el estrés mecánico o la lesión cutánea; esto es indicativo de la función fisiológicamente protectora de la periostina, que promueve la reparación de heridas. Junto con sus funciones fisiológicas, la periostina juega un papel patogénico en la fibrosis cutánea y en la inflamación alérgica crónica. En la piel normal, la periostina se distribuye principalmente en los compartimentos subepidérmico y perifolicular.

La expresión de periostina es inducida por IL-13 de una manera dependiente de STAT6. La periostina estimula la proliferación de queratinocitos y mejora su producción de linfopoyetina tímica estromal (TSLP), citoquina cardinal que promueve la respuesta inmune Th2.

La periostina estimula a los queratinocitos para producir IL-24, e IL-24 regula a la baja la expresión de FLG a través de la activación de STAT3. Además, las formas fosforiladas de STAT6 y STAT3 se expresan abundantemente en los queratinocitos epidérmicos lesionados de individuos con DA.

La expresión coordinada de FLG y otras proteínas de diferenciación epidérmica es crucial para la protección de la barrera cutánea. OVOL1 es un factor de transcripción que regula la expresión de FLG. Es intrigante que FLG, OVOL1 e IL-13 sean los tres genes más significativamente asociados con DA entre los 31 *loci* de genes susceptibles descritos en un metaanálisis de estudios de asociación de todo el genoma.

La señalización de IL-4Rα e IL-13 reduce significativamente la expresión de FLG, loricrina e involucrina en los queratinocitos. IL-13 inhibe de manera constante la expresión de FLG al interferir con la señalización de OVOL1. La IL-13 también inhibe la involucrina, pero de una manera independiente de OVOL1, y exacerba la disfunción de la barrera. Los queratinocitos epidérmicos en la piel con alteraciones de la barrera producen grandes cantidades de TSLP, IL-25 e IL-33, que promueven la diferenciación de células Th2 e ILC2 y estimulan la producción de IL-13. Por lo tanto, se forma un círculo vicioso para desarrollar la alteración de la piel en la DA.

CONCLUSIÓN

La interleucina-4 y la IL-13 comparten IL-4Rα en sus cascadas de señalización e inducen respuestas biológicas similares. Sin embargo, la IL-13 probablemente participa preferentemente en los tejidos periféricos, incluida la piel, porque las ILC2 que residen en el tejido producen IL-13, pero no IL-4. Un microambiente dominante de IL-13 es evidente en la piel lesionada de la DA.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bitton A, Avlas S, Reichman H, Itan M, Karo-Atar D, Azouz NP, et al. A key role for IL-13 signaling via the type 2 IL-4 receptor in experimental atopic dermatitis. Sci Immunol. 2020;5(44):eaaw2938.
- Boguniewicz M. Biologics for Atopic Dermatitis. Immunol Allergy Clin N Am. 2020;40:593-607.
- Di ZH, Ma L, Qi RQ, Sun XD, Huo W, Zhang L, et al. T Helper 1 and T Helper 2 Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes. Chin Med J. 2016;129:295-303.
- Furue M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2020;21(15):5382.
- Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. The IL-13–OVOL1–FLG axis in atopic dermatitis. Immunology. 2019;158(4):281-6.
- Matsunaga MC, Yamauchi PS. IL-4 and IL-13 Inhibition in Atopic Dermatitis. J Drugs Dermatol. 2016;15(8):925-9.
- Roesner LM, Zeitvogel J, Heratizadeh A. Common and different roles of IL-4 and IL-13 in skin allergy and clinical implications. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019;19:319-27.
- Tubau C, Puig L. Therapeutic targeting of the IL-13 pathway in skin inflammation. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(1):15-25.

Protopic®

(tacrolimus 0,03%, 0,1% pomada)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Protopic 0,1% pomada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 g de Protopic 0,1% pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,1%). *Excipiente con efecto conocido*: Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Pomada blanca o ligeramente amarillenta. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Protopic 0,1% pomada está indicado en adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores). Tratamiento de brotes. *Adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores):* Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. Tratamiento de mantenimiento. Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas). **Posología y forma de administración.** El tratamiento con Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada. ***Posología.*** Tratamiento de brotes. Protopic puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuado a largo plazo. El tratamiento con Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, los pacientes son considerados apropiados para el tratamiento de mantenimiento (ver a continuación). Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento. *Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores):* Se debe iniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% si la situación clínica lo permite. Generalmente, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones de tratamiento. *Personas de edad avanzada:* No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha indicado la necesidad de un ajuste de dosis. *Población pediátrica:* En niños de 2 a 16 años sólo se debe utilizar Protopic 0,03% pomada. Protopic pomada no debe usarse en niños menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos. Tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas) son adecuados para el tratamiento de mantenimiento. *Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores):* Los pacientes adultos deben utilizar Protopic 0,1% pomada. Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic. Después de 12 meses de tratamiento el médico debe realizar una revisión de la situación del paciente y debe decidir si ha de continuar el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses. Si vuelven a aparecer signos de brotes, debe reiniciarse el tratamiento dos veces al día (ver la sección anterior de tratamiento de brotes). *Personas de edad avanzada:* No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada (ver la sección anterior de tratamiento de brotes). *Población pediátrica:* En niños de 2 a 16 años sólo se debe utilizar Protopic 0,03% pomada. Protopic pomada no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos. ***Forma de administración.*** Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no ha sido estudiado en pacientes (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, macrólidos en general, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solario, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Protopic pomada. Los médicos deben recomendar a los pacientes métodos adecuados para proteger del sol, como la disminución del tiempo de exposición al sol, el empleo de filtros de protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic pomada no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas.El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico. No se recomienda el empleo de tacrolimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Protopic no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión. Se debe proceder con especial cautela al aplicar Protopic a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección *Posología y forma de administración*). Los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Protopic con respecto a la respuesta al tratamiento y a la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con Protopic en los pacientes pediátricos (ver sección *Posología y forma de administración*). Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic no se han encontrado niveles significativos de tacrolimus sistémico y se desconoce el papel de la inmunosupresión local. No se pueden extraer conclusiones definitivas, no obstante, en base a los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrolimus con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible, en función de la evaluación de la condición clínica por parte del médico (ver sección *Posología y forma de administración*). La linfoadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada de antibióticos. La linfoadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfoadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfoadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Protopic. Se debe vigilar a los pacientes que sufren linfoadenopatía durante el tratamiento para garantizar su curación. Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección *Indicaciones terapéuticas*). No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Protopic puede estar asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección *Reacciones adversas*). En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic. No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas siguientes a la aplicación de Protopic pomada. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica. Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar la pomada frotando y/o aclarando la zona con agua. No se ha estudiado en pacientes el uso de Protopic pomada bajo oclusión. No se recomiendan los apósitos oclusivos. Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación si éstas no necesitan tratamiento. Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras la terapia tópica son bajas, en pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar con precaución la pomada. ***Advertencias sobre excipientes.*** Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios formales de interacción con la pomada de tacrolimus. Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de tacrolimus. El fármaco disponible a nivel sistémico se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es escasa (< 1,0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada. ***Población pediátrica***. Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugada con proteína frente a la *Neisseria meningitidis* del serogrupo C en niños de 2-11 años de edad. En él no se ha observado ningún efecto sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y mediada por células. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** ***Embarazo.*** No existen datos suficientes sobre la utilización de la pomada de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Protopic pomada no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. ***Lactancia.*** Los datos en seres humanos demuestran que después de la administración por vía sistémica tacrolimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a partir de la aplicación de la pomada de tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada. ***Fertilidad.*** No existen datos sobre fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Protopic pomada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas.** En los ensayos clínicos cerca del 50% de los pacientes ha experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve o moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Una reacción adversa frecuente de irritación cutánea fue el eritema. También se ha observado con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) ha sido un hecho común. Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones virales por herpes. A continuación se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

* La reacción adversa fue notificada durante la experiencia post-comercialización

Tratamiento de mantenimiento: En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecían con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es. **Sobredosis.** Es improbable una sobredosis tras la administración tópica. Si se ingiere el producto, son apropiadas las medidas generales de apoyo. Estas consisten en vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico. Dada la naturaleza del excipiente de la pomada, no se recomiendan la inducción de los vómitos ni el lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Parafina blanda blanca, Parafina líquida, Carbonato de propileno, Cera de abejas blanca, Parafina dura, Butilhidroxitolueno (E321), Todo-*rac*-α-tocoferol. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **Naturaleza y contenido del envase.** Tubo laminado con un revestimiento interno de polietileno de baja densidad, provisto de un cierre de rosca de polipropileno de color blanco. Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dinamarca. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/02/201/003. EU/1/02/201/004. EU/1/02/201/006. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002. Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2020. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA).** Tubo de 30g, C.N. 855338: 23,37€. Tubo de 60g, C.N. 855908: 46,74€. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el S.N.S. Aportación normal. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Protopic 0,03% pomada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 g de Protopic 0,03% pomada contiene 0,3 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,03%). *Excipiente con efecto conocido*: Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Pomada blanca o ligeramente amarillenta. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Protopic 0,03% pomada está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad. Tratamiento de brotes. *Adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores):* Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. *Niños (2 años de edad y mayores):* Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en niños que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. Tratamiento de mantenimiento. Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas). **Posología y forma de administración.** El tratamiento con Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada. ***Posología.*** Tratamiento de brotes. Protopic puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuado a largo plazo. El tratamiento con Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, los pacientes son considerados apropiados para el tratamiento de mantenimiento (ver a continuación). Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento. *Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores):* Se debe iniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% si la situación clínica lo permite. Generalmente, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones de tratamiento. *Personas de edad avanzada:* No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha indicado la necesidad de un ajuste de dosis. *Población pediátrica:* Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Protopic 0,03% pomada. Se debe iniciar el tratamiento aplicándolo dos veces al día durante un máximo de tres semanas. Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a una vez al día hasta la desaparición de la lesión (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Protopic pomada no debe usarse en niños menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos. Tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas) son adecuados para el tratamiento de mantenimiento. *Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores):* Los pacientes adultos deben utilizar Protopic 0,1% pomada. Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic. Después de 12 meses de tratamiento el médico debe realizar una revisión de la situación del paciente y debe decidir si ha de continuar el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses. Si vuelven a aparecer signos de brotes, debe reiniciarse el tratamiento dos veces al día (ver la sección anterior de tratamiento de brotes). *Personas de edad avanzada:* No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada (ver la sección anterior de tratamiento de brotes). *Población pediátrica:* Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Protopic 0,03% pomada. Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic. En niños, la revisión de su situación al cabo de 12 meses de tratamiento, debe incluir la suspensión del tratamiento para evaluar la necesidad de continuar con esta posología y valorar la evolución de la enfermedad. Protopic pomada no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos. ***Forma de administración.*** Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no ha sido estudiado en pacientes (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, macrólidos en general, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solario, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Protopic pomada. Los médicos deben recomendar a los pacientes métodos adecuados para proteger del sol, como la disminución del tiempo de exposición al sol, el empleo de filtros de protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic pomada no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas.El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico. No se recomienda el empleo de tacrolimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Protopic no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión. Se debe proceder con especial cautela al aplicar Protopic a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección *Posología y forma de administración*). Los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Protopic con respecto a la respuesta al tratamiento y a la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con Protopic en los pacientes pediátricos (ver sección *Posología y forma de administración*). No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección *Indicaciones terapéuticas*). Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa debida a la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic no se han encontrado niveles significativos de tacrolimus sistémico y se desconoce el papel de la inmunosupresión local. No se pueden extraer conclusiones definitivas, no obstante, en base a los resultados de estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con Protopic pomada y la aparición de tumores malignos. Se recomienda utilizar la pomada de tacrolimus con la menor concentración y frecuencia necesarias durante el menor tiempo posible, en función de la evaluación de la condición clínica por parte del médico (ver sección *Posología y forma de administración*).La linfoadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada de antibióticos. La linfoadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfoadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfoadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Protopic. Se debe vigilar a los pacientes que sufren linfoadenopatía durante el tratamiento para garantizar su curación. Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con Protopic está asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección *Reacciones adversas*). En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic. No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas siguientes a la aplicación de Protopic pomada. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica. Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar la pomada frotando y/o aclarando la zona con agua. No se ha estudiado en pacientes el uso de Protopic pomada bajo oclusión. No se recomiendan los apósitos oclusivos. Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación si éstas no necesitan tratamiento. Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras la terapia tópica son bajas, en pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar con precaución la pomada. ***Advertencias sobre excipientes.*** Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios formales de interacción con la pomada de tacrolimus. Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de tacrolimus. El fármaco disponible a nivel sistémico se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es escasa (< 1,0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada. ***Población pediátrica***. Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugada con proteína frente a la *Neisseria meningitidis* del serogrupo C en niños de 2-11 años de edad. En él no se ha observado ningún efecto sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y mediada por células. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** ***Embarazo.*** No existen datos suficientes sobre la utilización de la pomada de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Protopic pomada no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. ***Lactancia.*** Los datos en seres humanos demuestran que después de la administración por vía sistémica tacrolimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a partir de la aplicación de la pomada de tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada. ***Fertilidad.*** No existen datos sobre fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Protopic pomada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas.** En los ensayos clínicos cerca del 50% de los pacientes ha experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve o moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Una reacción adversa frecuente de irritación cutánea fue el eritema. También se ha observado con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) ha sido un hecho común. Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones virales por herpes. A continuación se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100,<1/10	Poco frecuentes ≥1/1000, <1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea*, Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes ≥1/10**	**Frecuentes ≥1/100,<1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1000, <1/100**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del her pes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea*, Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	[redacted]	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

* La reacción adversa fue notificada durante la experiencia post-comercialización

Tratamiento de mantenimiento: En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecían con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos). *Población pediátrica:* La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a las notificadas en adultos. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es. **Sobredosis.** Es improbable una sobredosis tras la administración tópica. Si se ingiere el producto, son apropiadas las medidas generales de apoyo. Estas consisten en vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico. Dada la naturaleza del excipiente de la pomada, no se recomiendan la inducción de los vómitos ni el lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Parafina blanda blanca, Parafina líquida, Carbonato de propileno, Cera de abejas blanca, Parafina dura, Butilhidroxitolueno (E321), Todo-*rac*-α-tocoferol. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **Naturaleza y contenido del envase.** Tubo laminado con un revestimiento interno de polietileno de baja densidad, provisto de un cierre de rosca de polipropileno de color blanco. Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dinamarca. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/02/201/001. EU/1/02/201/002. EU/1/02/201/005. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002. Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2020. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA).** Tubo de 30g, C.N. 857037: 36,47€. Tubo de 60g, C.N. 857052: 70,11€. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el S.N.S. Aportación normal. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Protopic®

(tacrolimus 0,03%, 0,1% pomada)

Dermatitis atópica bajo control

Protopic ® 0,1% P.V.P.
Tubo de 30g

23,37 €

NUEVO PRECIO
Protopic® 0,1%
- 40%

Protopic ® 0,1% P.V.P.
Tubo de 60g

46,74€

Elige **Protopic®** como único inmunomodulador tópico con indicación para el tratamiento de mantenimiento en adultos y en niños.[1,2]

Laboratorios LEO Pharma, S.A. 2021 ©. Todos los derechos reservados. Todas las marcas registradas de LEO que se mencionan pertenecen al grupo LEO.

1. Ficha técnica Protopic (R). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/protopic. Fecha de última revisión del texto: Septiembre 2020 2.Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children: Part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-682.

DOCUSERIE

EN TUS MEJORES PANTALLAS

DESCIFRADA

ENCONTRANDO LAS CLAVES DE LA **DERMATITIS ATÓPICA**

¿Quién es el verdadero culpable de la Dermatitis Atópica?
Súmate a una investigación sin precedentes y descubre todos los secretos de esta enfermedad tan limitante.

¿Estás preparado?

HAZ CLIC PARA
VER TRÁILER