



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Etiopatogenia y manejo terapéutico de la dermatitis atópica moderada- severa: experiencia clínica en el Hospital Universitario de Basurto.

Autor:
Mikel Meruelo Ruano

Directora:
Dra. Ana Sánchez Díez

© 2018, Mikel Meruelo Ruano

Leioa, 3 de abril de 2018

1. RESUMEN

Introducción. La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad cutánea crónica inflamatoria más frecuente, que asociada al coste global del tratamiento, hacen de esta enfermedad un auténtico problema de salud pública. Si bien la mayoría de pacientes responden al tratamiento tópico, la DA moderada-severa requiere el uso de tratamientos agresivos durante largos periodos de tiempo. El presente trabajo revisa la evidencia científica sobre la etiopatogenia y manejo de la DA disponible hasta la fecha, y analiza los datos clínicos y terapéuticos de 30 pacientes con DA moderada-severa atendidos en las consultas externas de dermatología en el Hospital Universitario de Basurto (HUB).

Objetivos. Analizar la evidencia científica publicada hasta el momento sobre la etiopatogenia y manejo de la DA moderada-severa y compararla con la realidad hospitalaria presente en el HUB.

Material y métodos. Para recoger los datos de los pacientes estudiados se usó el programa informático de acceso a las historias clínicas Clinic y se completó una base de datos, posteriormente analizada mediante el programa estadístico SPSS. En cuanto a la búsqueda bibliográfica, se empleó la base de datos Medline mediante el motor de búsqueda PubMed.

Resultados y discusión. Se ha descrito la etiopatogenia de la DA y el manejo de su forma DA moderada-severa, destacando los nuevos tratamientos en desarrollo para esta enfermedad. Por último, se han pormenorizado los resultados del estudio observacional comparándolos con los datos publicados en la literatura médica.

Conclusiones. La aparición de los nuevos fármacos para la DA moderada-severa está revolucionando tanto el tratamiento como el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad. El tiempo y futuros estudios de eficacia y seguridad revelarán la magnitud de este impacto. Se reafirma la importancia de la inmunoglobulina E (IgE) como marcador de DA extrínseca. Por último, se concluye que el tratamiento de los pacientes con DA moderada-grave en el HUB es acorde a las guías clínicas actuales que recomiendan tanto el uso de fármacos inmunomoduladores clásicos como los nuevos fármacos biológicos de última generación.

Palabras clave. Dermatitis atópica, tratamiento sistémico, inmunoglobulina E, eosinófilos, corticoides, ciclosporina A, metotrexato, azatioprina, dupilumab.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
4. RESULTADOS	7
4.1. FISIOPATOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA DE LA DA	7
4.1.1. Anomalía innata de la barrera cutánea (hipótesis fuera-dentro)	7
4.1.2. Reacción inflamatoria y desregulación inmune (hipótesis dentro-fuera) ...	9
4.1.3. Papel de las floras bacterianas	10
4.1.4. Marcha atópica.....	12
4.1.5. Factores ambientales en la atopía	12
4.1.6. Comorbilidades no alérgicas y calidad de vida	13
4.2. ¿A QUÉ SE DEBE EL AUMENTO DE LA INCIDENCIA?	13
4.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DA (Anexo 1)	14
4.4. MEDIDAS PREVENTIVAS	14
4.5. ¿CÓMO SE MIDE LA GRAVEDAD DE LA DA?	15
4.6. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA DA.....	16
4.7. ¿CUÁNDO OPTAR POR TRATAMIENTOS SISTÉMICOS?	18
4.8. ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO	20
4.9. NUEVOS TRATAMIENTOS.....	22
4.10. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO DE DA MODERADA- SEVERA EN EL HUB	25
4.10.1. Sociodemografía de la población a estudio (Anexo 2).....	25
4.10.2. Análisis descriptivo (Anexo 3)	26
4.10.3. Análisis correlacional (Anexo 4)	28
5. DISCUSIÓN	30
6. CONCLUSIONES	36
7. BIBLIOGRAFÍA	38
ANEXO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DA	43
ANEXO 2. SOCIODEMOGRAFÍA DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	44
ANEXO 3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO	46
ANEXO 4. RESULTADOS SIGNIFICATIVOS DEL ANÁLISIS CORRELACIONAL	52

ANEXO 5. RESULTADOS NO SIGNIFICATIVOS DEL ANÁLISIS CORRELACIONAL.....	54
ANEXO 6. NÚMERO DE MANIFESTACIONES ATÓPICAS SEGÚN EDAD AL DIAGNÓSTICO.	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Dermatitis atópica: criterios diagnósticos (United Kingdom Working Party's for Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis).....	43
Tabla 2. Población de Bilbao en el año 2017.....	44
Tabla 3. Rango de edades de la población de Bilbao en el año 2017.	45
Tabla 4. Frecuencias absolutas y porcentajes de las diferentes manifestaciones atópicas.....	46
Tabla 5. Frecuencias absolutas y porcentajes del número de manifestaciones atópicas.....	46
Tabla 6. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central del número de manifestaciones atópicas.....	46
Tabla 7. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central de los valores de IgE.....	47
Tabla 8. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central para la relación entre alergia a ácaros/polen y los niveles de IgE.	48
Tabla 9. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central de los niveles de eosinófilos.	49
Tabla 10. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central para la relación entre alergia a ácaros/polen y los niveles de eosinófilos.....	49
Tabla 11. Frecuencias absolutas y porcentajes de los diferentes tratamientos empleados.....	49
Tabla 12. Frecuencias absolutas y porcentajes de los diferentes tratamientos inmunosupresores empleados.....	50

Tabla 13. Frecuencias absolutas y porcentajes del número de tratamientos empleados.....	50
Tabla 14. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central del número de tratamientos.....	50
Tabla 15. Frecuencias absolutas y porcentajes de los tratamientos útiles.....	51
Tabla 16. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman de los niveles IgE y el número de manifestaciones atópicas.....	52
Tabla 17. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman de los niveles IgE y el número de tratamientos.....	52
Tabla 18. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles IgE y alergia a ácaros/polen.....	53
Tabla 19. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman de los niveles de eosinófilos y el número de manifestaciones atópicas.....	54
Tabla 20. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman de los niveles de eosinófilos y el número de tratamientos.....	54
Tabla 21. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman del número de manifestaciones atópicas y el número de tratamientos.....	55
Tabla 22. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles de eosinófilos y la alergia a ácaros/polen.....	55
Tabla 23. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles de IgE y sexo.....	55
Tabla 24. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles de eosinófilos y sexo.....	56
Tabla 25. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney del número de manifestaciones atópicas y sexo.....	56
Tabla 26. Análisis mediante la prueba de chi-cuadrado de la edad al diagnóstico con el número de manifestaciones atópicas.....	56

Tabla 27. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles de IgE y los antecedentes familiares de atopía.	57
Tabla 28. Análisis mediante la prueba de chi-cuadrado de la edad al diagnóstico con la presencia de antecedentes familiares de atopía.	57
Tabla 29. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central para la relación entre la edad al diagnóstico y el número de manifestaciones atópicas..	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de la población total de Bilbao del 2001 al 2017.	44
Figura 2. Pirámide poblacional de Bilbao separada por sexo.	44
Figura 3. Histograma de los niveles IgE.	47
Figura 4. Histograma de los niveles de eosinófilos.	48

1. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) o eccema atópico es una enfermedad cutánea inflamatoria, crónica y pruriginosa, de carácter multifactorial, que afecta al 10-20% de los niños y al 5-8% de los adultos en Europa occidental y Estados Unidos. En el País Vasco, la DA afecta unas 220.000 personas, representando el 5-10% de la población vasca (1,2). La DA es la más precoz y frecuente manifestación asociada a la atopia y la enfermedad cutánea crónica inflamatoria más frecuente.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la atopia se define como la predisposición a una reactividad inmunitaria anormal, mediada por la IgE, frente a algunos antígenos ambientales o alérgenos. La prevalencia de las enfermedades asociadas a la atopia (DA, rinitis alérgica, asma alérgica, alergia alimentaria) no ha dejado de aumentar en las últimas décadas en todo el mundo. Es fundamental distinguir la definición de atopia de la de las enfermedades atópicas clínicas como la DA o el asma. En este sentido, según la definición de la OMS, una proporción de pacientes (alrededor del 30-70%) con fenotipo clínico de DA no es atópica (forma conocida como DA intrínseca, aunque es un término poco utilizado en las publicaciones).

La frecuencia creciente de esta enfermedad, que se ha triplicado en los últimos 30 años en España (3), así como el coste global del tratamiento (equivalente al del asma), son un problema de salud pública (1,4). No en vano fue la enfermedad más buscada por los vascos en internet en 2016 (5), lo que denota claramente la preocupación que genera el padecer esta enfermedad en la sociedad actual. La DA moderada-grave se asocia a un importante estrés psicológico y alteraciones del sueño, ansiedad, vergüenza, alteraciones en las relaciones sociales, depresión y pobre calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares (4-8). De hecho, la importancia de padecer una DA está muchas veces minimizada por la sociedad (4), y no es difícil escuchar expresiones tales como “es solo un eccema”, siendo mucho más que eso cuando se trata de una DA moderada-severa. Todo ello, sumado a las discrepancias entre los profesionales de la salud, las creencias populares en torno a esta enfermedad y la corticofobia de los pacientes y de algunos terapeutas, hace que su manejo sea una tarea sumamente difícil (1).

La etiopatogenia de esta enfermedad es muy compleja y aún no del todo conocida. La evidencia científica indica que existe una interacción entre diversos genes de susceptibilidad de los pacientes, factores ambientales, defectos en la función de barrera cutánea y defectos inmunológicos que provocan la activación de múltiples vías inflamatorias. Recientemente se ha postulado que la flora microbiana tanto cutánea como digestiva podrían tener también un papel destacable en la génesis de esta enfermedad (1,8). Es por ello que el conocimiento de los mecanismos patogénicos que subyacen en la DA es un paso crítico para poder desarrollar estrategias terapéuticas efectivas, incluyendo aquellas dirigidas a modular el sistema inmune y manipular la flora comensal sin olvidar la importancia de restaurar la barrera cutánea (8).

Como enfermedad crónica, la DA moderada-severa requiere muchas veces de tratamiento crónico; sin embargo, el uso de corticoides tópicos de alta potencia a largo plazo no es seguro y la evidencia sobre la eficacia y seguridad de los inmunosupresores sistémicos a largo plazo es limitada, a menudo con un desfavorable riesgo-beneficio (9). Este hecho evidencia la alta necesidad de estrategias terapéuticas más eficaces y seguras a largo plazo para el manejo de la DA moderada o severa. La decisión de iniciar un tratamiento sistémico es difícil, compleja y requiere la valoración de múltiples aspectos no solo médicos, si no también psicosociales, con la dificultad que ello conlleva en la práctica clínica diaria (10).

Por tanto, a pesar de la creciente y gran prevalencia de esta patología, son múltiples los retos y preguntas a las que se enfrenta la ciencia médica a día de hoy: ¿A qué se debe el aumento de la incidencia de la DA? ¿Cuál es la etiopatogenia de esta enfermedad? ¿Cuándo se debe introducir un tratamiento sistémico? ¿Qué criterios hay que considerar para ello? Y finalmente, ¿Cuál es la estrategia terapéutica adoptada con estos pacientes en consultas especializadas de DA?

Con el objetivo de arrojar algo de luz en las respuestas de estos interrogantes este trabajo trata de describir las características de los pacientes de una consulta especializada de DA en el HUB y comprobar si existe una traslación clínica de la evidencia científica revisada tanto en la valoración del paciente como en el manejo

terapéutico. Además, se describen las diversas teorías etiopatogénicas así como las líneas de investigación más prometedoras en este ámbito.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo constan de los siguientes puntos:

- Reflexionar sobre las diferentes teorías etiopatogénicas en la DA.
- Integrar la evidencia científica disponible para establecer un correcto manejo terapéutico y preventivo en esta patología.
- Analizar las alternativas terapéuticas posibles desde diversos puntos de vista (eficacia, seguridad, disponibilidad...).
- Comprobar la relación entre la bibliografía médica revisada y la práctica clínica diaria analizada en una consulta especializada en DA del Servicio de Dermatología del HUB.
- Analizar las diversas líneas de investigación terapéutica en la DA.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo observacional transversal se incluyeron 30 pacientes seguidos en la consulta especializada en DA del HUB. Destacar que la derivación por parte del especialista de zona de estos pacientes a la consulta especializada en el HUB presupone una gran extensión de la DA y un mal control del eccema con el tratamiento tópico y las medidas higiénicas básicas. Por ello, todos los participantes del estudio presentan una enfermedad considerada moderada-grave, criterio necesario para su inclusión. Desgraciadamente, no disponemos de las escalas de valoración de la gravedad de la DA tales como la eccema area and severity index (EASI) y la SCORing atopic dermatitis (SCORAD) ya que éstas fueron establecidas para la realización de ensayos clínicos y fines estadísticos y no para la práctica clínica diaria.

A continuación, se recogieron las siguientes variables sobre cada uno de los pacientes seleccionados usando el programa de acceso a la historia clínica Clinic y mediante contacto telefónico para los datos no presentes en la historia clínica: Sexo, fecha de nacimiento, edad a la inclusión, edad del diagnóstico, antecedentes familiares de atopia, asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto con sus respectivos alérgenos, urticaria, alergia alimentaria, alergia a ácaros/polen, otras alergias, niveles de IgE, niveles de eosinófilos, emolientes, corticoides tópicos, antibióticos tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina, anti-H1, fototerapia y tipo de fototerapia, corticoterapia sistémica, ciclosporina A, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, tratamiento útil, tratamiento no útil y tratamiento no valorable.

Posteriormente, las variables seleccionadas entre todas las recogidas fueron analizadas mediante el programa de estadística SPSS. Los resultados se representaron gráficamente mediante el uso de histogramas. Se emplearon los estadísticos de dispersión, posición y tendencia central oportunos para cada variable, así como sus valores absolutos y porcentajes expuestos mediante tablas. Se realizó un estudio correlacional paramétrico y no-paramétrico a doble cola de las variables de mayor interés. Se le concedió especial valor al análisis no paramétrico por las siguientes razones: se partía de un número de sujetos a estudio bajo (n=30) y algunas

variables mostraban una distribución claramente paranormal, empleándose también dicho análisis en las variables con distribución normal por ser un test más exigente. Se consideraron significativos los resultados con un valor $p < 0,05$.

Se consideró tratamiento útil aquel fármaco que cumpliera alguno de los siguientes criterios:

- Supervivencia del tratamiento: mínima 3 meses, deseable 6 meses y con mejoría de la clínica (que solo se suspenda por buen control de la enfermedad).
- Tratamiento que de manera explícita se indique en la historia clínica que controló la enfermedad
- La ciclosporina A se consideró un tratamiento útil cuando demostró controlar eficazmente la enfermedad y sin que se considerara el uso de otros inmunosupresores tras su suspensión.

Por el contrario, se consideró como tratamiento no útil si no fue eficaz, no se toleró o produjo reacciones adversas medicamentosas que motivaron su suspensión.

Con el fin de comprobar la traslación a la práctica clínica de los avances en el tratamiento y en el conocimiento de la etiopatogenia de la DA se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline a través del motor de búsqueda PubMed. Se introdujeron las palabras clave “moderate” y “severe” separadas por el operador booleano OR y los términos MeSH “atopic dermatitis”, “therapeutics” y “humans” separados por el operador booleano AND. Los artículos se filtraron por ensayos clínicos, metaanálisis, estudios multicéntricos, revisiones sistemáticas y revisiones. Para acotar la búsqueda también se filtró por los últimos cinco años, disponibilidad del texto completo y abstract. Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

4. RESULTADOS

4.1. FISIOPATOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA DE LA DA

La DA es una enfermedad multifactorial compleja, producida por la asociación entre factores genéticos y ambientales. La prevalencia de esta enfermedad en la infancia es del 10-20% y del 5-8% en adultos, aumentando de forma regular desde hace varias décadas. La etiopatogenia de la enfermedad se basa en la interacción entre una predisposición genética que condiciona un defecto en la barrera cutánea y una hiperactividad inflamatoria polarizada Th2 con factores ambientales. Esta compleja interacción culminaría en la aparición del eccema atópico.

Desde el punto de vista genético, se trata de una enfermedad de carácter poligénico, involucrando a genes de la barrera epidérmica (donde destaca el gen de la filagrina, *FLG*) y genes reguladores del sistema inmune innato y específico. La flora bacteriana comensal digestiva contribuye al riesgo de padecer DA por mecanismos hasta ahora hipotéticos, mientras que el papel del *Staphylococcus aureus* en la agravación de la enfermedad está bien contrastado. Por último, recientemente se ha sospechado de la participación de la flora bacteriana comensal cutánea en la génesis de la enfermedad (1,4,8).

4.1.1. Anomalía innata de la barrera cutánea (hipótesis fuera-dentro)

La barrera cutánea desempeña un papel fundamental en la protección contra microorganismos patógenos y alérgenos, siendo el estrato córneo la estructura más importante en estas funciones, pues contiene proteínas (donde destacan la filagrina, loricrina e involucrina) y una capa lipídica externa basada principalmente en ceramida (1,8). La pérdida de la función de barrera cutánea es el eje central de esta patología, determina una mayor permeabilidad de alérgenos, microorganismos y otros factores ambientales irritantes, y representa la causa principal de la consiguiente liberación de mediadores proinflamatorios.

Los enfermos de DA tienen una función de barrera cutánea defectuosa tanto en la piel lesionada como en la no lesionada. Este defecto se expresa por una disminución

de las ceramidas cutáneas, una menor expresión de filagrina y por un aumento de la pérdida de agua transepidérmica (1).

4.1.1.1. Papel de la filagrina

La filagrina es una proteína estructural de la epidermis involucrada en el desarrollo de los queratinocitos que desempeña un papel fundamental en la preservación de la función de barrera cutánea, al impedir la penetración de alérgenos y mantener un nivel óptimo de hidratación cutánea. A partir de datos sólidos obtenidos en el 2006, se ha establecido que mutaciones inactivadoras heterocigóticas del gen *FLG*, frecuente en la población general (10%), triplicaban el riesgo de desarrollar DA (1,4). Un déficit de filagrina es capaz de inducir una inflamación cutánea y la inflamación cutánea tiende, a su vez, a reducir la expresión de la filagrina en la piel incluso en los pacientes que no tienen mutaciones del gen *FLG*, empeorando así la función de barrera cutánea. Es destacable que los pacientes con déficit de filagrina tienen, además, más facilidad para ser colonizados por el *Staphylococcus aureus*, pues los productos de degradación de la filagrina retrasan su crecimiento.

Estos pacientes padecen con mayor frecuencia una DA precoz y grave en comparación con los pacientes sin mutación (7). Además, esta anomalía genética aumenta el riesgo de alergia de contacto al níquel (riesgo duplicado), pero también de alergia al cacahuete (riesgo quintuplicado) y de asma asociada a una DA (riesgo multiplicado por 1,5). Así, una anomalía cualitativa congénita de la piel expone al riesgo de enfermedades alérgicas extracutáneas (1,4).

Sin embargo, este hecho no explica el conjunto de los mecanismos fisiopatogénicos de la DA y solo se observa en un tercio de los pacientes. Por ello, es probable que exista una menor expresión de otras proteínas epidérmicas, anomalías en la actividad de inhibidores de las proteasas epidérmicas y que las alteraciones en la expresión de proteínas constitutivas de las uniones estrechas interqueratinocíticas (como la claudina-1) contribuyan también a la enfermedad (1,4,8,11).

4.1.2. Reacción inflamatoria y desregulación inmune (hipótesis dentro-fuera)

La penetración en la piel de los alérgenos es posibilitada por el defecto en la barrera cutánea de los enfermos, siendo un paso decisivo en la estimulación de la inflamación. Este defecto también facilita la inflamación ante el contacto con diversos factores irritantes químicos, sin olvidar el daño que produce el rascado en los queratinocitos, agravando así la inflamación.

En esta fase también intervienen anomalías funcionales de la inmunidad adaptativa (sobre todo de los receptores *toll-like* [TLR]) que contribuyen al proceso inflamatorio. En la fase aguda, se produce una activación de las células de Langerhans que tienden a polarizar la respuesta linfocítica T hacia un patrón Th2-dominante, aunque también participan Th22 y Th17. En la fase crónica, predomina la activación de Th1, aunque también participan Th2, Th22 y Th17 (1,4,8,11). Esta respuesta inflamatoria produce la elevación sérica de IgE, eosinófilos, basófilos y varias citocinas inflamatorias.

La IgE sérica puede considerarse como un biomarcador clínico para distinguir la DA "extrínseca" (asociada a IgE) y la DA "intrínseca" (no asociada a IgE). Dos tercios de los pacientes tienen una DA "extrínseca", asociada a una concentración elevada de IgE circulante, niveles más altos de eosinófilos, mutaciones del gen *FLG*, respuesta Th2-dominante y una historia familiar de atopia. En contraste, alrededor de un tercio de los pacientes tiene una DA "intrínseca", sin elevación de IgE, sin eosinofilia, sin mutaciones en *FLG* ni historia familiar de atopia, pero sí una respuesta inflamatoria Th22 y Th17 (12). Sin embargo, su fenotipo cutáneo no es distinto al de las DA extrínseca. La producción de IgE es un fenómeno secundario y no necesario para la inflamación cutánea en la DA. Sin embargo, contribuye a agravarla por medio de receptores de las IgE en la superficie de las células de Langerhans (1,8,11). Es también subrayable la importancia que está adquiriendo la teoría autoinmune en la DA, pues es muy probable que en adultos con DA crónica intervenga este mecanismo dirigido contra autoantígenos cutáneos (1).

Especial atención merece la citocina proinflamatoria linfopoyetina estromal tímica (TSLP), pues desempeñaría un papel central en las enfermedades atópicas y contribuiría tanto al inicio como al mantenimiento de la DA, así como a la mediación

de la marcha atópica. En este sentido, la sobreexpresión de TSLP en queratinocitos resulta en el desarrollo de un fenotipo de piel similar a la DA en modelos experimentales murinos (13). Esta citocina, secretada en particular por los queratinocitos, se encuentra elevada en la DA y tiene una acción precoz en la promoción de los mecanismos de la inflamación cutánea, sobre todo estimulando las células dendríticas, los linfocitos Th2, los linfocitos B y los mastocitos, pero también las neuronas responsables de la sensación de prurito (1,13).

4.1.3. Papel de las floras bacterianas

A lo largo de los últimos años, la interacción entre la flora microbiana y el sistema inmune ha demostrado regular la respuesta inmune, permitiendo la maduración de éste, siendo fundamental en el proceso de la tolerancia inmunitaria (1,14). En los enfermos de DA se ha demostrado una anomalía precoz en la diversificación de la microbiota (menor diversidad), con diferencias entre el contenido de la microbiota intestinal de los recién nacidos con riesgo atópico y el de la de los recién nacidos sin este riesgo, denominándose esta alteración disbiosis intestinal (1).

4.1.3.1. Flora bacteriana digestiva

El estudio en modelos animales ha demostrado que la reconstitución de la microbiota digestiva mediante un probiótico en el período neonatal permitía inducir una tolerancia a alérgenos orales. El hecho de que la disbiosis intestinal preceda a la aparición de enfermedades atópicas en varios estudios longitudinales le otorga un papel causal potencial en esta enfermedad (1).

4.1.3.2. Flora bacteriana cutánea

En la piel de recién nacidos, la colonización precoz por *Staphylococcus epidermidis* durante el primer año de vida y la posterior diversificación de la flora cutánea bacteriana ha demostrado ser un factor de protección para el desarrollo de DA (15). Por el contrario, una menor diversidad del microbioma cutáneo en pro de una mayor

colonización por *Staphylococcus aureus* constituye un riesgo para DA (16). De hecho, se ha demostrado que la diversidad decrece durante los brotes de DA a favor del *Staphylococcus aureus*, y se restablece con la resolución del eccema (8,14). En este proceso también participa el *Staphylococcus epidermidis*, aunque cuando es éste quien predomina se ha relacionado con una enfermedad menos severa (14). En un reciente estudio efectuado con adolescentes, una mayor biodiversidad ambiental vegetal y animal (medio rural frente a medio urbano) se asociaba de forma muy significativa a una mayor diversidad del microbioma cutáneo y a una disminución del riesgo de atopia (1).

Estos datos sugieren una nueva “teoría de la biodiversidad”, que podría ser la evolución de la conocida “teoría de la higiene”.

4.1.3.3. Papel del *Staphylococcus aureus*

La colonización de la piel por el *Staphylococcus aureus* es muy frecuente en la DA (el 90% de los casos). Un déficit de la inmunidad innata cutánea por una menor colonización por bacterias comensales como *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus epidermidis* (que se caracteriza por un déficit de “antibióticos naturales” de la piel como las β -defensinas y catelicidinas) y también por una anomalía funcional de algunos TLR, sería parcialmente responsable de la alta colonización del *Staphylococcus aureus*. Esto provoca un aumento de la inflamación cutánea (ya que actúa como superantígeno) y, además, corticorresistencia. Sin embargo, la corticoterapia tópica, así como la reintroducción de cepas comensales, es una manera eficaz de reducir la colonización del *Staphylococcus aureus*. Es probable que, al reducir la inflamación de la piel, la corticoterapia tópica reduzca las alteraciones de los queratinocitos que facilita la adherencia del *Staphylococcus aureus*. Respecto a la reintroducción de cepas comensales, su capacidad de producir “antibióticos naturales” y su competencia en colonizar la piel son responsables de la disminución de la colonización por el *Staphylococcus aureus*. Asimismo, como se ha mencionado previamente, los paciente con un déficit de filagrina son más vulnerables a la colonización por este microorganismo (1,4,8,11,14).

4.1.4. Marcha atópica

Esta enfermedad se asocia a asma en el 30% y a rinitis alérgica en el 70% de los casos. La asociación de varias manifestaciones atópicas en un mismo paciente es típica pero inconstante. Es por ello por lo que en la práctica se habla de “eccema” para hacer referencia a los pacientes con fenotipo de DA cuyo estado atópico se desconoce (la gran mayoría), evitando la confusión que desencadenan los conceptos de DA intrínseca y extrínseca. Las manifestaciones atópicas se suelen manifestar en el siguiente orden: DA, alergia alimentaria, asma, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica. Es esta sucesión la conocida como “marcha atópica” (1,4).

4.1.5. Factores ambientales en la atopia

La teoría higienista sugiere que una sobreexposición a diversas infecciones al principio de la vida protegería contra el riesgo de desarrollar algunas enfermedades atópicas. Parece ser que esta teoría no es del todo cierta o, al menos, no del todo precisa. Sigue siendo una explicación creíble pero no específica para las variaciones observadas en el tiempo, el lugar y las personas en riesgo para desarrollar desordenes atópicos. Sin embargo, otra teoría postula que hay nuevos factores de riesgo que no estaban presentes en el pasado y que se han vuelto relevantes en la mayor incidencia de la enfermedad. Estos factores podrían ser los cambios en la nutrición o la exposición ambiental (1,17,18).

Con todo, no está muy claro cuáles son los factores ambientales determinantes en la génesis de las manifestaciones atópicas, pues los estudios que los evalúan son difíciles de interpretar porque los resultados dependen de las manifestaciones atópicas expresadas y porque los estudios observacionales están sujetos a sesgos. Sin embargo, hay bastante consenso en etiquetar como factores protectores al modo de vida rural, las guarderías y las familias numerosas, y como factores de riesgo al uso de antibióticos de amplio espectro en el lactante, disminución del grupo familiar y al área urbana (1,18).

4.1.6. Comorbilidades no alérgicas y calidad de vida

En varios estudios en niños se ha observado una relación positiva entre la DA y trastornos de ansiedad, problemas de autoestima y trastornos depresivos (1). Incluso, recientemente, ha sido relacionada con trastornos por déficit de atención e hiperactividad, autismo, sobrepeso, obesidad y anemia (4). A partir de la psoriasis, se ha conocido que varias citocinas provocan un estado de inflamación crónica que acelera la aterosclerosis, citocinas que también están elevadas en la DA, aumentando el riesgo cardiovascular en estos enfermos. Sería importante caracterizar los marcadores séricos de riesgo cardiovascular (y marcadores inflamatorios asociados) para estimar mejor el riesgo y monitorizar el tratamiento para su efecto sobre los factores de riesgo cardiovascular (11).

En un estudio de una cohorte danesa de enfermos de DA se observó que la severidad de la enfermedad se relaciona directamente con una pobre calidad de vida, que el sexo femenino y el eccema facial están independientemente asociados con una pobre calidad de vida y que la mutación del gen *FLG* no parece tener un impacto en ésta. Sin embargo, este último punto contradice la mayoría de publicaciones, por lo que se necesita un mayor estudio del impacto de la pérdida de función de la filagrina en la calidad de vida de estos enfermos (7). De forma global, la calidad de vida en la DA se altera más que en el asma o la diabetes del niño (1) y hay artículos que comparan la carga de la enfermedad con la de la fibrosis quística cuando es moderada-severa (4).

4.2. ¿A QUÉ SE DEBE EL AUMENTO DE LA INCIDENCIA?

No hay una explicación completamente satisfactoria para el aumento de la incidencia de la DA, pero el enorme coste de esta enfermedad y de las relacionadas con la atopia en términos de sufrimiento humano y su impacto económico ha llevado a una amplia investigación en esta materia. A pesar de que el papel de la genética en el desarrollo de la enfermedad atópica es indiscutible, no puede explicar la "epidemia de atopia" que se observa hoy en día, y sugiere un papel fundamental de los factores ambientales, aunque todavía no están claramente identificados. Las investigaciones recientes tratan de explicar este aumento de la incidencia en las dos teorías expuestas

en el apartado 4.1.5. En resumen, y según la evidencia reunida hasta el momento, la teoría de que cambios en el estilo de vida han llevado a condiciones que favorecen el desarrollo de atopia y dermatitis atópica (teoría higienista) parece más convincente que la teoría sobre la presencia en el medio ambiente de sustancias tóxicas que promueven estas condiciones, pero las influencias del estilo de vida moderno son complejas de estudiar y ambas teorías no son mutuamente excluyentes (1,18).

4.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DA (Anexo 1)

Para el diagnóstico de DA no existe un método de referencia. Sin embargo, en la práctica clínica y en los estudios se aplican criterios clínicos, sin la posibilidad de ser confirmados por ningún test de laboratorio. Los que más se usan son los del United Kingdom Working Party, adaptados de los de Hanifin y Rajka (**Tabla 1**). Estos criterios están validados para la población infantil a partir del primer año de vida. Tienen una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96% en relación con el diagnóstico formulado por un dermatólogo (1,19).

4.4. MEDIDAS PREVENTIVAS

Este campo es muy controvertido, pues hay pocas certezas, muchas contradicciones y organizaciones tan punteras en materia preventiva como la US Preventive Services Task Force (USPSTF) o el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) no tienen recomendaciones al respecto. Se describen aquellos puntos donde más evidencia científica hay, es decir, en el uso de leches artificiales y lactancia materna, los probióticos/prebióticos y el uso temprano de emolientes.

Respecto al primer punto, hoy en día no hay ningún argumento convincente para sostener que la lactancia materna exclusiva proteja del riesgo de DA, debido a varios estudios con resultados contradictorios (1,4,18,19). En cambio, estaría aceptado que el consumo de leche artificial que contiene un hidrolizado de proteínas de leche de vaca (sola o como complemento de la lactancia materna) induce una reducción moderada del riesgo de DA en los primeros años de vida en la población con riesgo de atopia, sin disminuir el riesgo de asma ni de alergia alimentaria (1).

Los probióticos (“microorganismos vivos que, administrados en cantidad adecuada, pueden inducir un efecto beneficioso para la salud del huésped”) y/o los prebióticos (“sustancias no digeribles que actúan estimulando el crecimiento y/o la actividad de uno o varios tipos de bacterias comensales del colon”) por vía oral tendrían un interés preventivo sobre la DA (disminución del riesgo en alrededor del 20% en una población de riesgo y hasta del 50% en la población general). La edad óptima para administrar los probióticos probablemente sea muy precoz. La población diana no está claramente definida y tampoco lo está la composición precisa del probiótico óptimo (1). Otros artículos se muestran más cautos en este ámbito, alegando que es una importante promesa terapéutica pero que la evidencia es aún escasa (8,19).

Retrasar la incorporación de los alimentos o recomendar la supresión sistemática de los ácaros no modificaría el riesgo de desarrollar DA en prevención primaria (1,8). A pesar del importante papel de los alérgenos en perpetuar la DA, las investigaciones principales concluyen que no hay un umbral de exposición para los alérgenos perpetuantes del proceso, porque los niños con riesgo genético podrían responder a niveles de exposición muy bajos, mientras que aquellos sin riesgo no sufren a penas variaciones modificando los niveles de exposición (1,8,18).

Ya hay estudios que recomiendan el uso precoz de cremas emolientes en recién nacidos, definido como el uso diario de la crema dentro de las 3 primeras semanas de vida del niño, pues su uso se asoció a una reducción del riesgo relativo del 50% de desarrollar DA en niños de alto riesgo (4,19).

4.5. ¿CÓMO SE MIDE LA GRAVEDAD DE LA DA?

Hay varios criterios para ello, pero los principales se basan en escalas, que evalúan criterios tanto objetivos como subjetivos, y en criterios clínicos (1). Los criterios para la DA grave incluyen: 1) superficie corporal afectada extensa (> 20%); 2) puntuación en los valores objetivos de la SCORAD > 40 y en el total > 50; y 3) mala calidad de vida en la Dermatology Life Quality Index (> 21) (19). SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) mide tanto la superficie corporal afectada por el eccema como la intensidad del eccema en sus distintos signos clínicos, así como el prurito y la

dificultad en conciliar el sueño reportados por el paciente. Otro índice utilizado en DA es el EASI (*Eczema Area and Severity Index*), en analogía al PASI utilizado en la psoriasis, que valora exclusivamente signos cutáneos. La superficie total afectada (del inglés *body superfice affected* BSA) es un índice más simple que expresa en % la superficie corporal afectada con eccema. Finalmente, comentar que existe un parámetro de valoración denominado IGA (*investigative global assesment*) mediante el cual el médico investigador valora de manera global la gravedad de la enfermedad.

4.6. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA DA

Los objetivos del tratamiento incluyen el control de los síntomas, reducción de las erupciones y mejora en la calidad de vida. Esto se logra mediante la restauración de la función de la barrera cutánea con el uso de emolientes y cuidado general de la piel por un lado, y por el otro con la reducción de la inflamación con terapia antiinflamatoria (corticoides tópicos e inhibidores tópicos de la calcineurina [ITC]), siempre en combinación con una adecuada educación del paciente (1,8,19).

La estrategia general se basa de en dos puntos:

- Fase “de ataque” corta (1-2 semanas) cuyo objetivo es una remisión clínica lo más completa y rápida posible. Esta fase se basa en la aplicación de una dosis diaria de un corticoide tópico de potencia y presentación adaptada a la edad y la localización de las lesiones. En caso de eccemas muy excoriados o con signos de sobreinfección, es preferible asociar un antibiótico al corticoide tópico. Si se alcanza la eficacia esperada del tratamiento de ataque, el tratamiento de mantenimiento puede comenzar. En ausencia de eficacia, debe evaluarse la adherencia terapéutica (anamnesis, búsqueda de corticofobia, recuento del número de envases usados desde la primera consulta). Si no existe una respuesta satisfactoria, se comienza el tratamiento de segunda línea (corticoides tópicos más fuertes, ITC, fototerapia, tratamiento sistémico). En caso de mala adherencia, hay que reforzar la educación terapéutica y reanudar el tratamiento de primera elección (1).

- Fase “de mantenimiento” cuyo objetivo es sostener la remisión a largo plazo. Para ello, nos apoyaremos en el uso diario de emolientes y en el uso intermitente de corticoides tópicos e incluso de un ITC tópico. En general, los corticoides se proponen en primer lugar y los ITC tópicos en segundo lugar si fracasan los corticoides tópicos o desde el principio si están contraindicados o en algunas localizaciones de riesgo (en particular, la cara). Hay dos modalidades dentro del tratamiento de mantenimiento:
 - Tratamiento de mantenimiento reactivo precoz: está indicado en las DA con exacerbaciones espaciadas por varias semanas. Consiste en comenzar de forma precoz el tratamiento antiinflamatorio de las lesiones incipientes. El éxito depende de la educación del paciente con relación al tratamiento tópico. Debe empezarse cuando aparece un eritema con prurito incipiente y proseguir hasta la desaparición del eritema, del prurito y de la rugosidad de la piel. El tratamiento reactivo precoz permite tratar el acceso de forma eficaz con menos cantidad de medicamento y durante menos tiempo que el tratamiento reactivo tardío (1).
 - Tratamiento de mantenimiento proactivo: está indicado en las formas con accesos muy seguidos o permanentes (en la práctica, cuando las lesiones reaparecen al interrumpirse el tratamiento antiinflamatorio). Se trata de usar el tratamiento antiinflamatorio de forma sistemática (incluso en ausencia de lesiones) en las zonas habitualmente afectadas, 2-3 veces por semana durante largos períodos (varias semanas, incluso algunos meses). Se sabe que esta modalidad permite reducir muy claramente el número de accesos a medio plazo, en comparación con un tratamiento emoliente simple, sin efectos adversos y con una cantidad de antiinflamatorio más reducida que en un tratamiento reactivo clásico (esta modalidad, sin embargo, no ha sido comparada con el tratamiento reactivo precoz en los estudios realizados) (1,10,13,19).

Incluido en este esquema terapéutico suele ser muy frecuente el uso de antihistamínicos anti-H1 para combatir el prurito, sin embargo, el prurito en la DA no parece seguir vías histaminérgicas, por lo que el rol de estos fármacos es muy limitado y carece de beneficio (13,19). En todo caso, el uso de anti-H1 sedantes

(como la hidroxizina) durante algunos días puede ser útil en el niño de corta edad en fase activa con trastornos del sueño (19). Los antibióticos se emplean únicamente para la sobreinfección de las lesiones cutáneas (no debe confundirse el exudado debido a la inflamación cutánea relacionada con el eccema con el derrame purulento de una sobreinfección. Esta confusión conduce a una prescripción excesiva e inútil de antibióticos en la DA), reservando la vía sistémica para las sobreinfecciones clínicamente evidentes (lesiones vesiculopustulosas o ampollas inusuales, exudación purulenta, costras amarillas) (1,8,10,19). Por último, merece mencionarse la fototerapia como tratamiento de segunda línea (debido a los potenciales efectos adversos a largo plazo) de la DA a partir de los 8-10 años de edad. Las formas más eficaces serían las fototerapias ultravioletas A1 y B de banda estrecha (UVA1 y UVBnb). La tolerabilidad de la fototerapia suele ser moderada en los pacientes con DA en fase activa y la prescripción de este tratamiento está a menudo restringida por problemas de disponibilidad de cabinas de fototerapia, viéndose la adherencia afectada por la necesidad de dos a tres sesiones semanales durante varias semanas (10,19–21).

4.7. ¿CUÁNDO OPTAR POR TRATAMIENTOS SISTÉMICOS?

Por tratamiento sistémico de la DA consideramos a los inmunosupresores sistémicos, donde destacan los clásicos y los biológicos. En este apartado nos centraremos en los fármacos más usados (los clásicos), entre los que se incluyen los corticoides orales, la ciclosporina A (CsA), la azatioprina (AZA), el metotrexato (MTX) y el micofenolato de mofetilo (MMF). Los inmunosupresores sistémicos son tratamientos de segunda o tercera línea de la DA en adolescentes y adultos, excepcionales en niños. Sin embargo, la decisión de iniciar esta terapia puede ser difícil, dado los efectos adversos de los inmunosupresores clásicos. Es importante subrayar que las prácticas varían según los países y que no hay una definición consensuada de cuando una DA grave justifica un tratamiento sistémico (1,10).

Antes de optar por esta vía terapéutica, se debería optimizar el tratamiento tópico y evaluar la presencia de factores agravantes de la DA (infecciones cutáneas, p.e.) o diagnósticos alternativos (dermatitis alérgica de contacto, p.e.) (10).

El tratamiento sistémico más utilizado para el eccema de la DA son los corticoides orales. Los corticoides orales son un tratamiento muy eficaz y de muy rápido efecto. El potente efecto antiinflamatorio de estos fármacos produce una rápida resolución del eccema y del prurito que aporta un gran alivio al paciente. Sin embargo, sus importantes efectos secundarios (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, aterosclerosis, etc.) desaconsejan su uso a largo plazo para el control de la enfermedad.

Como alternativa a los corticoides orales, disponemos de distintos fármacos inmunomoduladores, pese a que solo uno de ellos, la CsA, dispone de indicación en la DA. Habitualmente, los fármacos inmunomoduladores se utilizan en pacientes con DA grave y crónica que no responden de manera adecuada al tratamiento tópico y/o a la fototerapia, o cuando el uso de los corticoides tópicos no se puede reducir a dosis de mantenimiento seguras (1,20). Otras recomendaciones que recoge la literatura para el uso de fármacos inmunomoduladores son el deterioro severo de la calidad de vida, la corticodependencia (necesidad de 3 o más pulsos de corticoides sistémicos en los últimos 12 meses) y como ahorro de corticoides en pacientes con complicaciones por el prolongado uso de éstos (19). Sin embargo, es de vital importancia aclarar una serie de puntos:

- Los sistemas de puntuación basados en la gravedad no pueden determinar la necesidad de una terapia sistémica por si solos, pues es necesaria una evaluación holística. Además, están inicialmente ideados para fines estadísticos y ensayos clínicos y consumen mucho tiempo en la práctica clínica. Las nuevas escalas como la Patient Oriented (PO)-SCORAD podrían facilitar este paso, pues permiten que los pacientes evalúen, en su vida diaria, la intensidad de la enfermedad (1,10).
- Valorar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida. Este punto se ve limitado de igual manera que el anterior, pero también se han introducido nuevas escalas más cortas como la Dermatology Life Quality Index que serían de ayuda (1,10).
- Se deben considerar diagnósticos alternativos o concomitantes (dermatosis seborreica severa, escabiosis, dermatitis de contacto...) antes de avanzar a terapia sistémica (10).

- Asegurarse de que la educación terapéutica adecuada ha sido transmitida para mejorar la adherencia a los tratamientos tópicos. Este punto puede ser todo un desafío y en ocasiones agotador para los cuidadores, pacientes y profesionales sanitarios. Sin embargo, es esencial para mejorar la autonomía de la familia y del paciente, disminuir la corticofobia (muy frecuente en el contexto de la DA, en torno al 60-80%) y aumentar la adherencia terapéutica (1,8,10).
- Realizar un ensayo de corticoterapia tópica intensiva. El paciente debería mejorar utilizando un corticoide tópico de potencia media o un ITC aplicado 2 a 3 veces por semana a la piel de apariencia normal en las zonas de origen de las erupciones (tratamiento de mantenimiento proactivo) (10).
- La fototerapia debe considerarse antes del uso de inmunosupresores sistémicos si es accesible y práctica, mínimo durante 24 sesiones (10).

Por tanto, la última decisión para comenzar un inmunosupresor sistémico dependerá de la exploración conjunta por el paciente y los médicos de muchos factores que deberían, idealmente, incluir evaluaciones de gravedad, efectos adversos potenciales e impacto en la calidad de vida, aunque también permitiendo la consideración de factores individuales. Algunos de estos factores individuales son las preferencias del paciente, necesidades psicológicas, actitudes personales hacia las terapias sistémicas, impacto en la vida personal y empleo de terapia tópica previa (especialmente la adhesión al tratamiento) (1,10).

4.8. ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

En Europa, el tratamiento sistémico de primera línea en niños y adultos se basa en la CsA. Los medicamentos de segunda línea son la AZA y el MTX y, de forma excepcional, el MMF. Sin embargo, hay un déficit importante de ensayos clínicos que comparen estos fármacos entre sí y en diferentes poblaciones (ya que en muchos casos se comparan en niños y no en adultos o viceversa). Tal es el caso, que la CsA es el único inmunosupresor sistémico clásico con autorización de comercialización para el tratamiento de la DA en Europa por ser el más estudiado (1,10,19,21,22).

- CsA: Disminuye la respuesta inmunitaria celular, inhibiendo la producción de anticuerpos T-dependientes y de citocinas, incluyendo la IL-2. La duración del tratamiento oscila entre 6 y 12 meses. Suele ser rápidamente eficaz (1 semana), pero las recaídas son frecuentes tras su suspensión. El factor limitante del uso de este medicamento es su perfil de seguridad, especialmente su nefrotoxicidad. Otros efectos adversos incluyen la elevación de la presión arterial, síntomas gastrointestinales, parestesias en las extremidades, fatiga, hipertricosis e hiperplasia gingival, sin olvidar un mayor riesgo a desarrollar neoplasias (1,10,19,21,22).
- AZA: Se desconoce su mecanismo de actuación, aunque como antimetabolito, se cree que inhibe múltiples vías de la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune. En el adulto, la AZA fue superior al placebo en dos estudios aleatorizados y se revela tan eficaz como el MTX en un estudio aleatorizado con una muestra pequeña (1). Comparaciones indirectas sugieren que es menos eficaz que la CsA (22). Respecto a los efectos adversos, destacan la mielosupresión, hepatitis, molestias gastrointestinales y un aumento del riesgo de neoplasias (10,19,21,22). En ningún estudio se ha evaluado la eficacia de la AZA en niños. El tiempo que tarda en actuar es de 4-8 semanas.
- MTX: Es un fármaco antiproliferativo e inmunosupresor antagonista del ácido fólico. En un ensayo reciente con una muestra pequeña se ha comparado en niños el MTX con la CsA (23): los resultados sugieren una eficacia equivalente. En un ensayo clínico de pequeño tamaño ha demostrado una eficacia similar a la AZA (22). El MTX tarda alrededor de 4 semanas en hacer efecto. Sus principales efectos adversos son la mielotoxicidad, cirrosis hepática, alopecia, neumonitis intersticial, riesgo de malignidad, fibrosis pulmonar y fatiga (10,19,21,22). Actualmente se está realizando un ensayo clínico comparando CsA con MTX en adultos (1).
- MMF: Inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa que impide la proliferación de linfocitos y la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitógeno. Además, bloquea las respuestas mediadas por anticuerpos moduladas por las células B memoria. Según un único estudio, su

eficacia en el adulto sería equivalente a la de la CsA (22,24). Sin embargo, en dicho estudio, MMF se utilizó como tratamiento de mantenimiento en pacientes ya en remisión y no como tratamiento del brote. Es un fármaco generalmente bien tolerado, y de mejor perfil de seguridad que los anteriores. Sus efectos adversos son las molestias gastrointestinales y, raramente, la mielosupresión (10,19,21,22).

Conviene aclarar qué fármacos no están recomendados en la DA. La corticoterapia sistémica, pese a ser el fármaco sistémico más utilizado, debería restringirse en el tratamiento de la DA. Su uso en breves periodos de tiempo como terapia de rescate se asocia a un alto riesgo de rebrotes de la enfermedad al cesar el tratamiento en comparación con el resto de alternativas terapéuticas y, su uso durante largos periodos de tiempo, expone al riesgo de efectos adversos múltiples. Sin embargo, es sorprendente la falta de estudios que analicen esta forma de tratamiento como terapia de rescate (1,21,22) e incluso hay revisiones que aceptan este modo de tratamiento sin ninguna evidencia sólida (19). El empleo de inmunoglobulinas intravenosas tampoco ha demostrado ninguna eficacia en la DA (1,22).

4.9. NUEVOS TRATAMIENTOS

Varias terapias emergentes están demostrando eficacia y seguridad a corto plazo más alta que los inmunosupresores habituales usados en el tratamiento de esta enfermedad. Si esto se confirma, podrían ser utilizados no solo para mejorar el control de la enfermedad en pacientes refractarios al resto de tratamientos, sino también para evitar el progreso de la patología y futuras comorbilidades en determinados pacientes. Además, también facilitan el estudio y avance en el conocimiento de la fisiopatología de la DA (10). Se describen únicamente aquellos fármacos más prometedores o aquellos con eficacia demostrada, dejando a un lado aquellos que no la han demostrado:

- Dupilumab: Este fármaco es un anticuerpo monoclonal que inhibe la subunidad alfa del receptor de IL-4, compartida por el receptor de IL-13. Por ello, dupilumab bloquea la función tanto de IL-4 como de IL-13, citocinas clave en la respuesta Th2 que caracteriza a la DA (4,25). Dupilumab ha demostrado su eficacia y

seguridad en estudios de fase II (26), confirmada en posteriores estudios de fase III (6,9,27). Los diversos estudios sugieren, además, que podría ser el primer inmunosupresor no asociado a un aumento del riesgo de infecciones y ser capaz de restaurar la función de barrera cutánea por sí mismo (9). En el estudio de Simpson et al., (2016) (26), los dos regímenes de dupilumab estudiados obtuvieron mejorías muy significativas en los signos objetivos, síntomas subjetivos, aspectos de salud mental y calidad de vida de estos enfermos. En el estudio de Blauvelt et al., (2017) (9), la terapia de dupilumab concomitantemente con corticoides tópicos (que se podían interrumpir si las lesiones desaparecían) también arrojó excelentes resultados, siendo la eficacia tan buena o mejor que en monoterapia. Similares resultados con corticoides tópicos concomitantes (sin interrupción) fueron también obtenidos por Bruin-Weller et al., (2017) (27) en pacientes inadecuadamente controlados o intolerantes a CsA. Este fármaco de rápida actuación (1 semana) ofrece una nueva alternativa de tratamiento dirigido con muy pocos efectos adversos a corto y largo plazo, y promete revolucionar el tratamiento de esta patología (6,9,25,26). La Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo han aprobado en 2017 para el tratamiento de la DA moderada-severa en adultos (28). Sin embargo, debido al alto precio se reservará para casos de DA que no respondan al resto de tratamientos habituales de la enfermedad (25). Se están realizando estudios en la población infantil para valorar su efectividad también en ese grupo de edad (9).

- Ustekinumab: Se trata de un anticuerpo monoclonal que inhibe la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23, bloqueando así la respuesta Th1 y Th17, indicado para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave (11,29,30). Su eficacia en la DA se ha analizado en distintos estudios con resultados contradictorios. En el estudio de Saeki et al., (2017) (29), Ustekinumab no demostró eficacia alguna en pacientes japoneses con DA severa. Al contrario que en el ensayo clínico de fase II realizado por Weiss et al., (2017) (30), donde los pacientes obtuvieron una reducción en la escala de gravedad EASI del 50%, aunque el estudio cuenta tan solo con 3 pacientes, siendo los resultados menos fiables que en la publicación de Saeki et al., (2017) (n=79). Por tanto, es necesario realizar más estudios para saber

si este fármaco es eficaz o no en la DA y, de paso, poder conocer el papel los linfocitos Th17 en esta patología.

- Crisaborole: La fosfodiesterasa-4 (PDE-4) es un enzima regulador clave en la producción de citocinas inflamatorias en la DA, cuya actividad está aumentada en las células inflamatorias de estos pacientes (11). Se está estudiando la eficacia vía tópica de un inhibidor de la PDE-4 en varios ensayos clínicos en fase II (31) y fase III (4,32), con resultados muy positivos en la reducción de los signos y síntomas (incluyendo el prurito), de rápida instauración (1 semana) y pocos efectos adversos en sendos estudios, tanto en niños como adultos. El crisaborole fue aprobado por la FDA en febrero de 2017 para la DA de leve a moderada en niños de 2 años o más (4).
- Nemolizumab: Se trata de un anticuerpo monoclonal contra el receptor A de la IL-31. En un ensayo clínico en fase II realizado por Ruzicka et al., (2017) (33) demostró eficacia en reducir el prurito significativamente en pacientes con DA moderada-severa, por lo que parece que podría ser otra alternativa terapéutica futurible para la DA.
- Inhibidores de las Janus Quinasas (JAK): Este grupo de fármacos representan una promesa terapéutica respaldada, de momento, por pequeños estudios con resultados muy prometedores (4). El JTE-052 tópico, por ejemplo, tiene acción antiinflamatoria, restauradora de la función de barrera cutánea y antiprurítica que ha demostrado eficacia en la reducción del prurito y en reducir la puntuación EASI en la DA en este estudio de fase II realizado por Nakagawa et al., (2017) (34).
- Tralokinumab: Este anticuerpo monoclonal bloquea la unión de la IL-13 a su receptor. Tralokinumab ha demostrada superioridad en la reducción del eccema según la escala EASI comparado con placebo a las 12 semanas de tratamiento (35). Sin embargo, las comparaciones indirectas entre estudios indican que la mejoría clínica no es de la misma magnitud que la alcanzada por dupilumab.

4.10. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO DE DA MODERADA-SEVERA EN EL HUB

4.10.1. Sociodemografía de la población a estudio (Anexo 2)

Conocer cómo es la población sobre la que vamos a actuar es imprescindible para influir sobre las diversas patologías que ésta padece, tanto para su tratamiento como para su estudio a nivel preventivo. Dado que este trabajo se centra en la consulta hospitalaria especializada en DA del HUB, se ha realizado un análisis sobre la sociodemografía de Bilbao. Todos los datos, figuras y tablas han sido extraídos del Instituto Vasco de Estadística (Eustat) (36).

Tal y como podemos observar en la **Tabla 2**, Bilbao cuenta con una población de 342.397 habitantes, de las cuales 181.603 son mujeres y 160.794 hombres, con un ratio de sexo M/H de 1,13, por lo que la población femenina es ligeramente superior a la masculina.

Como muestra la **Figura 1**, la población de Bilbao se ha mantenido relativamente estable desde el 2001, con un ligero aumento de su población del 2007 al 2009 para seguir una tendencia descendente desde entonces hasta el día de hoy.

En la **Figura 2** se presenta la pirámide poblacional de Bilbao. Esta pirámide utiliza diversas fuentes estadísticas: por un lado, los recuentos de la población de la Actualización de la Población Municipal, sustituida luego por la Estadística Municipal de Habitantes, cuya fuente principal es el Padrón Municipal de Habitantes; por otro, las Proyecciones Demográficas, que son estimaciones de la población futura para la C.A. de Euskadi.

La pirámide poblacional es un instrumento que permite conocer la evolución de la población residente en la ciudad de Bilbao. La pirámide sigue un régimen demográfico moderno (regresivo), con una evolución hacia un envejecimiento de la población y una disminución de la natalidad anual. De la pirámide poblacional y de su rango de edades (**Tabla 3**) se puede deducir lo siguiente:

- La población menor o igual de 19 años es el 16,2 % de la población total.

- La población comprendida entre 20-64 años es el 60 % de la población total, siendo el grupo de edad principal.
- La población de 65 años o más es el 23,7 % del total, siendo el grupo de edad donde mayor es la predominancia del sector femenino.
- Tal y como se ve en la pirámide poblacional, las mujeres son el género mayoritario en todos los rangos de edad mayores de 40 años.

4.10.2. Análisis descriptivo (Anexo 3)

Se seleccionaron para incluir en el análisis estadístico las variables sexo, edad de inclusión, edad del diagnóstico, antecedentes familiares de atopia, manifestaciones atópicas (asma bronquial, rinitis/conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria, dermatitis alérgica de contacto, urticaria, alergia ácaros/polen), niveles de IgE, niveles de eosinófilos, tratamientos empleados y tratamiento útil por ser todas ellas relevantes al describir las características basales de los sujetos a estudio o tener un posible o contrastado papel en la patogénesis de la enfermedad.

4.10.2.1. Sexo, edad de inclusión, edad al diagnóstico y presencia de antecedentes familiares de atopia.

De los 30 sujetos incluidos en el estudio y seguidos en la consulta especializada en DA del HUB 16 fueron hombres (53,3%) y 14 mujeres (46,7%), con una media de edad a la inclusión de 34,2 años. Agrupando a los sujetos en grupos de edad (infancia de 0 a 11 años, adolescencia de 12 a 19, juventud de 20 a 26 y adultez de 27 a 59 años) nos encontramos con 18 pacientes diagnosticados en la infancia (60%), 3 en la adolescencia (10%), 4 en la juventud (13,3%) y 5 en la edad adulta (16,7%). Respecto a la presencia de antecedentes familiares de atopia, 15 sujetos (50,0%) de los estudiados presentaban antecedentes familiares y 13 de ellos no (43,3%). 2 pacientes (6,7%) desconocían si presentaban antecedentes familiares.

4.10.2.2. Manifestaciones atópicas

De los 30 pacientes 21 presentaban asma bronquial, 25 rinitis alérgica, 17 conjuntivitis alérgica, 7 alergias alimentarias, 20 alergias a ácaros/polen, 3 dermatitis alérgica de contacto y 1 urticaria (**Tabla 4**). Sumando los datos, tan solo 2 pacientes no presentaban ninguna manifestación atópica, 4 de ellos tan solo una, 10 presentaban dos, otros 10 tres y 4 sujetos cuatro (**Tabla 5**), siendo la mediana de 2 manifestaciones atópicas por sujeto (**Tabla 6**).

4.10.2.3. Niveles de IgE

En este caso los niveles de IgE siguen una distribución claramente anormal tal y como se evidencia en la **Figura 3** y en la **Tabla 7**. Se recogieron los niveles de IgE teniendo como referencia los siguientes valores (según laboratorio de Osakidetza): génesis atópica altamente probable: >100 U/mL; génesis atópica poco probable: <20 U/mL. Siguiendo este criterio, 26 pacientes tuvieron resultados de génesis atópica altamente probable, 2 de génesis atópica poco probable y 2 sujetos con valores nulos. La media de los valores de IgE fue de 3624,57 U/mL, con una mediana de 1597,00 U/mL (Tabla 7). En la **Tabla 8** se puede observar como los niveles de IgE son más elevados en los pacientes que presentaban alergia a ácaros/polen que en aquellos que no.

4.10.2.4. Niveles de eosinófilos

Para los valores de eosinófilos se tomaron como referencia los siguientes valores normales (según laboratorio de Osakidetza): 200-600/L. De tal manera que 8 sujetos manifestaron eosinofilia, mientras que los 22 restantes expresaron valores dentro de la normalidad (**Figura 4**). La media fue de 531,67/L y la mediana de 500/L (**Tabla 9**).

A diferencia de lo que ocurre con los niveles de IgE y la presencia de alergia a ácaros/polen, cuando se analiza esta última variable con la presencia de eosinófilos no se encuentran grandes diferencias entre sus valores (**Tabla 10**).

4.10.2.5. Tratamientos empleados y tratamiento útil

Como es de esperar, la gran mayoría de pacientes han recibido prácticamente todos los fármacos de los primeros escalones terapéuticos (incluidos los anti-H1, actualmente no recomendados). La fototerapia se considera una modalidad terapéutica de segunda línea, y se suele utilizar como paso previo a los inmunosupresores sistémicos, por eso se incluye en esta tabla (**Tabla 11**).

En la **Tabla 12** hay dos elementos subrayables: por un lado, el alto porcentaje de uso de los corticoides sistémicos (93,3%) cuando no están recomendados en el tratamiento la DA, y, por otro lado, el alto porcentaje de empleo del MTX (63,3%), considerado fármaco de tercera línea para la DA.

Es destacable que todos los pacientes con DA moderada-severa estudiados hayan empleado como mínimo 4 tratamientos diferentes a lo largo de la enfermedad (**Tabla 13**), siendo la mediana 6 tratamientos por paciente (**Tabla 14**).

Tal y como se observa en la **Tabla 15**, el MTX fue el tratamiento que más veces cumplió los criterios de utilidad en los pacientes con DA moderada-severa seguidos en el HUB. En todos los pacientes con tratamiento biológico éste fue útil, si bien, el tiempo de seguimiento de estos tratamientos es limitado. Destaca la poca utilidad de los corticoides sistémicos y de la CsA en comparación con el número de pacientes que los usaron. 3 pacientes no tuvieron un tratamiento útil. Ninguno de los pacientes bajo el uso de MMF cumplieron los criterios de tratamiento útil, tampoco los que emplearon fototerapia. Debe tenerse en cuenta que la definición de ‘tratamiento útil’ considera al fármaco que controla la enfermedad a medio y largo plazo y no solo el brote agudo de DA.

4.10.3. Análisis correlacional (Anexo 4)

Entre las variables estudiadas, las tres siguientes demostraron una correlación significativa:

4.10.3.1. Niveles de IgE y número de manifestaciones atópicas (**Tabla 16**).

Se realizó un análisis no paramétrico por la distribución anormal de la IgE. El análisis estadístico resultó ser significativo ($p=0,009$). Se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,466, es decir, una correlación media.

4.10.3.2. Niveles de IgE y número de tratamientos (**Tabla 17**).

El estudio estadístico evidenció una asociación significativa ($p=0,005$) entre ambas variables. El coeficiente de correlación arrojó un valor de 0,495, lo que indica una correlación de grado medio.

4.10.3.3. Niveles de IgE y alergia a ácaros/polen (**Tabla 18**).

Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p=0,017$).

4.10.3.4 Resultados no significativos (**Anexo 5**)

Las siguientes variables no demostraron una asociación significativa: niveles de eosinófilos y número de manifestaciones atópicas ($p=0,058$) (**Tabla 19**), niveles de eosinófilos y número de tratamientos ($p=0,697$) (**Tabla 20**), número de manifestaciones atópicas y número de tratamientos ($p=0,340$) (**Tabla 21**), niveles de eosinófilos y alergia a ácaros/polen ($p=0,713$) (**Tabla 22**), niveles de IgE y sexo ($p=0,984$) (**Tabla 23**), niveles de eosinófilos y sexo ($p=0,580$) (**Tabla 24**), manifestaciones atópicas y sexo ($p=0,580$) (**Tabla 25**), edad del diagnóstico y número de manifestaciones atópicas ($p=0,674$) (**Tabla 26**), niveles de IgE y antecedentes familiares de atopia ($p=0,751$) (**Tabla 27**) y edad al diagnóstico y antecedentes familiares de atopia ($p=0,412$) (**Tabla 28**).

5. DISCUSIÓN

La DA está sufriendo una revolución tanto en lo que al conocimiento de su etiopatogenia se refiere como a su tratamiento. Al igual que en la psoriasis, se han desarrollado varios fármacos que prometen cambiar por completo el manejo de esta enfermedad en su fenotipo moderado-grave, lo que a su vez nos permite conocer en mayor profundidad los mecanismos inmunológicos que subyacen bajo el fenómeno inflamatorio de la DA.

En el estudio que se ha realizado, si hay un elemento que merece una atención especial es la IgE. A pesar de disponer de una muestra pequeña (n=30), se consiguieron tres resultados estadísticamente significativos en los que participaba esta inmunoglobulina: IgE y número de manifestaciones atópicas, IgE y número de tratamientos e IgE y alergia a ácaros/polen. Estos resultados, con las limitaciones que este estudio conlleva, apoyan la idea de que la DA extrínseca se acompaña de una mayor dificultad en el control de la enfermedad y de una mayor gravedad. A su vez, son congruentes con la ya contrastada idea de la base alérgica de los pacientes con DA extrínseca, especialmente en su asociación con los ácaros y el polen. Sin embargo, es importante destacar que el uso de tratamientos dirigidos a reducir los niveles de IgE (como omalizumab) no han demostrado eficacia en los ensayos clínicos realizados hasta el momento (11). Este hecho sugiere que los altos niveles de IgE son un proceso secundario desencadenado a causa de la DA y que, por tanto, no tienen un papel determinante en la génesis de la enfermedad. Sin embargo, sí parece ser un hecho diferencial en la presencia de comorbilidades y probablemente en la gravedad y dificultad en el control de la enfermedad. Un resultado aparentemente contradictorio es la falta de asociación entre los niveles de IgE y los antecedentes familiares de atopia, dado el carácter hereditario atribuible a padecer atopia. A pesar de ello, este resultado merece especial cautela por el bajo número de pacientes con información disponible relativa a la presencia o ausencia de antecedentes familiares (n=28).

Al hilo de lo previamente dicho, es destacable que las asociaciones estadísticamente significativas para la IgE no se observaron para los eosinófilos (si bien su asociación con el número de manifestaciones atópicas es casi significativa [p=0,058]). Este

hecho se debe a que, a pesar de encontrar valores elevados de eosinófilos tanto en sangre como en piel de los enfermos con DA, estos tampoco tienen un papel central en el desarrollo de la enfermedad (11) y tampoco parecen tener un gran peso en la producción de comorbilidades, a diferencia de lo que pasa con la IgE. Debe tenerse en cuenta que la IgE actúa en otras células relevantes en la fisiopatogenia de la DA como los mastocitos, los basófilos y las células de Langerhans, por lo que su papel en la DA podría ser independiente a los eosinófilos. Para llegar a esta conclusión vuelven a ser especialmente útiles los fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas concretas a las que se les atribuya un posible papel en el desarrollo de la DA. En este caso, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 (mepolizumab), citocina responsable de aumentar el nivel de eosinófilos, no ha demostrado eficacia en esta patología, aunque es necesario realizar más estudios para responder con certeza a esta pregunta.

No hubo diferencias relativas al sexo en cuanto a valores de IgE y de eosinófilos se refiere. Los pacientes con antecedentes familiares de atopia no mostraron un mayor número de manifestaciones atópicas y tampoco presentaron un debut más precoz de la enfermedad, a pesar de que la predisposición a padecer atopia y sus manifestaciones sí está influenciada por la carga genética (de hecho, el 50% de los pacientes estudiados tenían antecedentes familiares de manifestaciones atópicas). Por tanto, es asumible que se haya obtenido este resultado por la baja potencia del estudio estadístico. Otra explicación mutuamente no excluyente es la baja sensibilidad para reconocer a familiares con atopia por los pacientes. Tampoco hubo resultados significativos entre la presencia de manifestaciones atópicas y el número de tratamientos empleados, lo cual indica que en estos pacientes la presencia de manifestaciones asociadas a la atopia no fue un criterio de tratamiento añadido para la DA. Este resultado se explicaría por una distinta etiopatogenia entre la DA y el resto de manifestaciones atópicas; mientras que la DA no responde a la terapia anti-IgE, las manifestaciones atópicas extra-cutáneas sí. Por ello, el tratamiento de la DA es independiente a la presencia de otras manifestaciones atópicas.

Los pacientes con un debut precoz de la enfermedad sí presentan una tendencia (no estadísticamente significativa) a presentar más manifestaciones de carácter atópico que el resto (una mediana de 3 manifestaciones atópicas para los pacientes

diagnosticados en la infancia frente a una mediana de 2 para el resto de los sujetos) (**Anexo 6**). Este hecho puede deberse a la conocida como “marcha atópica”, reflejando la secuencia de manifestaciones atópicas en los sujetos que fueron diagnosticados en la infancia. La razón por la que este análisis ha podido no ser significativo es por la poca potencia (n pequeña) que disponía el estudio, así como al mal reparto intergrupo de pacientes (18 de los 30 sujetos fueron diagnosticados en la infancia), lo cual ha podido condicionar los resultados. Un estudio prospectivo de cohortes con un seguimiento largo de los individuos sería el mejor diseño para observar el desarrollo de las manifestaciones atópicas y el momento en el que aparecen a lo largo del tiempo, y no la presencia de éstas según la edad del diagnóstico, hecho que sobrepasa las posibilidades de este trabajo.

En cuanto a los tratamientos se refiere, el segundo fármaco sistémico clásico más utilizado en los pacientes con DA moderada-severa en el HUB fue el MTX (los más usados fueron los corticoides sistémicos como terapia de rescate). Este fármaco es considerado de tercera línea, tras el uso de CsA y AZA. Sin embargo, cumplió criterios de tratamiento útil en 11 de los 19 pacientes que siguieron este tratamiento. Un ensayo clínico demostró una eficacia similar a la CsA en niños (23) y a la AZA en un ensayo clínico de pequeño tamaño (22), con un inicio de efecto más tardío, pero con un beneficio más duradero y un menor precio de mercado que la CsA. Estos resultados sugieren un posible papel más importante del MTX en el tratamiento de la DA que el actualmente otorgado. De hecho, se está realizando un ensayo clínico comparando ambos fármacos en adultos (1). Por otro lado, debe tenerse en cuenta que, si bien la CsA puede ser más rápida y eficaz que MTX, no parece un tratamiento útil para el control a largo plazo de pacientes con DA moderada-grave que requieren tratamiento sistémico mantenido, pues su comprometido perfil de seguridad no lo permite. Ello condiciona al especialista a utilizar otras terapias sistémicas. Dado que AZA, MTX y MMF presentan una eficacia similar, el perfil de seguridad de los fármacos y la experiencia personal del especialista serán factores determinantes en la elección de tratamiento.

El cuarto fármaco sistémico clásico más utilizado fue AZA. La AZA es considerado un fármaco de eficacia equivalente al MTX (a pesar de que tan solo se haya comparado en un estudio aleatorizado) (1), aunque en la muestra estudiada solo

siguieron este tratamiento 7 personas, siendo útil casi en la mitad de ellas (3 sujetos). Debido a ello, es difícil evaluar la eficacia de este fármaco en la muestra estudiada. Es necesario realizar ensayos clínicos comparativos entre la AZA y los demás inmunosupresores empleados en el tratamiento de la DA para poder conocer la eficacia real y el uso de este fármaco. El mismo problema se presenta con el MMF, hay una importante carencia de evidencia científica que compare este tratamiento con el resto. En la muestra estudiada no se mostró útil en ninguno de los pacientes que siguieron esta pauta.

Tan solo 2 pacientes de los 17 que siguieron el tratamiento con CsA cumplieron criterios de tratamiento útil. A pesar de ello, merece la pena subrayar que se ha sido muy estricto con el criterio de utilidad para la CsA dada su posición como fármaco de primera línea, aplicando la excepción de que no se considere ningún otro tratamiento inmunosupresor tras su uso para ser considerado útil. Es por ello por lo que solo en 2 pacientes se consideró útil. Además, debe considerarse que la población a estudio está constituida por pacientes con DA moderada-grave de difícil control derivados a la unidad especializada en DA del HUB, por lo que otros pacientes con DA bien controlados con CsA ocasional o intermitente pueden no haber sido derivados y consecuentemente, no incluidos en el estudio. De este modo, el bajo porcentaje de CsA como tratamiento útil podría responder a un sesgo de selección.

Es llamativa la alta prescripción de corticoides sistémicos ante los brotes de DA a pesar de que no están recomendados. De los 28 sujetos que siguieron este tratamiento, tan solo 3 cumplieron los criterios de utilidad por rebrotar la enfermedad posteriormente, reforzando la idea de que es un tratamiento no adecuado en la DA. El mismo argumento se podría esgrimir para el uso de los anti-H1, tratamiento no recomendado (excepto en niños por su efecto sedante), pero todavía ampliamente usado (28 pacientes lo usaron y tan solo en 1 caso resultó útil).

El hecho de que tan solo dos pacientes hayan cumplido criterios de utilidad para el tratamiento tópico demuestra, en consonancia con la literatura, que este tratamiento resulta insuficiente cuando se trata de una DA moderada-grave. De hecho, esto es fácilmente observable cuando nos fijamos en que la mediana de número de

tratamientos por paciente es de 6, evidenciando una vez más lo difícilmente controlable que es esta patología cuando es moderada-severa y el alto número de fármacos a los que tienen que recurrir estos enfermos.

Respecto a la fototerapia, tratamiento considerado de segunda línea en la DA, es curioso que no haya sido útil en ninguno de los 13 pacientes que siguieron esta modalidad terapéutica. Este hecho se explica por la baja disponibilidad de cabinas para fototerapia y por la baja adherencia terapéutica de los enfermos, ya que se necesitan de dos a tres sesiones semanales durante varias semanas para que sea eficaz. Este es un factor especialmente relevante teniendo en cuenta la edad media de los pacientes, la mayoría de los cuales se encuentran en edad de estudiar o trabajar. Además, al igual que con la CsA, pacientes controlados mediante fototerapia podrían no ser derivados a la unidad especializada en DA del HUB y por ello, no haber sido incluidos en el estudio.

Un dato que merece especial énfasis es que de los 5 pacientes a tratamiento con fármacos biológicos todos ellos hayan cumplido criterios de utilidad. Si bien el tiempo de seguimiento de algunos pacientes supera escasamente los 3 meses, la respuesta al tratamiento es claramente superior a los anteriores. Este hecho parece coincidir con las grandes esperanzas que se han depositado en la eficacia de estos fármacos para la DA, en especial en dupilumab. El hecho de que en la literatura se haga referencia a la menor eficacia de tralokinumab respecto a dupilumab (35) hace pensar que la IL-13 es importante pero no determinante en la patogénesis de la DA, ya que el máximo beneficio clínico se obtiene cuando se bloquean ambas citocinas (IL-13 e IL-4). Es de destacar que dupilumab es tan eficaz en la DA extrínseca como en la intrínseca (37). El uso de estos fármacos en el HUB son un claro ejemplo de que existe una traslación a la práctica clínica de los fármacos más novedosos para el tratamiento de la DA (por ejemplo, dupilumab fue aprobado por la EMEA en 2017 y a finales de ese mismo año ya se había usado en el HUB), lo cual demuestra una atención sanitaria actualizada y especializada en este ámbito.

A la hora de analizar los resultados de este estudio, es importante tener en cuenta qué tipo de pacientes se han incluido (pacientes con DA moderada-grave de difícil control provenientes de una consulta especializada de DA de un Hospital de III nivel)

y el reducido número de pacientes incluidos. Por ello, se han empleado test estadísticos exigentes (análisis a doble cola y test no paramétricos) para analizar la presencia de asociaciones significativas, con el objetivo de maximizar la especificidad del análisis pese a disminuir el número de resultados estadísticamente significativos. Además, a este hecho se le debe de sumar la alta probabilidad de haber cometido un error β o de tipo II debido a la baja n de la que se disponía. Que se hayan detectado diferencias estadísticamente significativas considerando la poca cantidad de sujetos a estudio implica la existencia de importantes diferencias en las variables identificadas.

Sin embargo, es esencial destacar que el objetivo de este trabajo observacional transversal no es, ni mucho menos, establecer hipotéticas relaciones causa-efecto, sino ofrecer datos clínico-demográficos sobre la población estudiada. Entre las limitaciones de este estudio se incluyen: la naturaleza retrospectiva del estudio, la proveniencia de los pacientes y la baja n de la que se disponía y, por consiguiente, la baja potencia del estudio. Igualmente, es importante destacar que la proporción de pacientes con DA extrínseca es más alta en las series de reclutamiento hospitalario, por ello, sabiendo que los pacientes con DA extrínseca suelen padecer una forma más severa de la enfermedad, es esperable que se hayan estudiado pacientes que no representan por completo a la población general con DA moderada-severa, limitando su validez externa. Por tanto, sería interesante realizar un estudio más amplio, incluyendo tanto pacientes con DA leve como moderada-grave, disponer de medidas de eficacia terapéutica más objetivas (EASI, SCORAD y/o BSA) para establecer su utilidad real e, idealmente, realizar un diseño prospectivo para garantizar una correcta recopilación de los datos.

6. CONCLUSIONES

1- La DA es un problema de salud pública, con un importante consumo de recursos hospitalarios y un deterioro importante en la calidad de vida de los pacientes.

2- La etiopatogenia de la DA aún no es del todo conocida, aunque hay bastante consenso en la participación de diversos genes de susceptibilidad, factores ambientales, defectos en la función de barrera cutánea y defectos inmunológicos, sumándose recientemente la flora microbiana como otro posible factor.

3- La DA se asocia a múltiples comorbilidades de carácter alérgico (relacionadas con los niveles de IgE) y de carácter no alérgico como trastornos de ansiedad, problemas de autoestima, riesgo cardiovascular y trastornos depresivos. Recientemente ha sido relacionada con trastornos por déficit de atención e hiperactividad, autismo, sobrepeso, obesidad y anemia.

4- No hay una explicación precisa para el aumento de incidencia de la DA. La teoría higienista y la presencia de sustancias tóxicas ambientales de nueva aparición son las ideas más defendidas por la comunidad médica.

5- No hay estrategias preventivas claramente definidas para la DA. No se ha demostrado que la lactancia materna exclusiva, retrasar la incorporación de los alimentos y recomendar la supresión sistemática de los ácaros reduzcan el riesgo de padecer DA. Por el contrario, ya hay ensayos que recomiendan el uso precoz de emolientes de cuerpo entero y el uso de probióticos/prebióticos.

6- La DA moderada-severa requiere, la mayoría de las veces, de tratamiento sistémico, a pesar de que los criterios sobre cuándo iniciarlo no están estandarizados. La estrategia terapéutica se basa en una fase de mantenimiento y una fase de ataque. Hay una carencia importante de evidencia científica comparando los principales fármacos inmunosupresores empleados en la DA entre sí, lo que dificulta la recomendación y el orden a seguir cuando es necesaria una alternativa terapéutica.

7- Los nuevos fármacos para la DA prometen revolucionar el tratamiento de los pacientes con DA moderada-severa (en especial dupilumab), enfermedad que hasta hace poco carecía de alternativas terapéuticas relativamente seguras disponibles a largo plazo. El tiempo y futuros estudios determinarán si la promesa se materializa

en realidad.

8- Los pacientes estudiados en las consultas externas de DA moderada-severa del HUB presentaban asociaciones estadísticamente significativas entre los niveles de IgE y el número de manifestaciones atópicas, número de tratamientos y alergia a ácaros/polen.

9- En todos los pacientes estudiados bajo tratamiento biológico en la muestra del HUB éste se mostró útil en el control de la enfermedad.

10- Se siguen prescribiendo corticoides sistémicos en los brotes y fármacos anti-H1 de mantenimiento a pesar de no estar aconsejados, lo cual indica un mal uso de la comunidad médica de estos dos fármacos en la DA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder J-F. Dermatitis atópica. EMC - Dermatol [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 19 de noviembre de 2017];50(4):1-22. Disponible en: <https://goo.gl/REaSvd>
2. El Mundo. La dermatitis atópica afecta a unos 220.000 vascos, la mayoría niños [Internet]. 29 de septiembre de 2009 [citado 10 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/RjzaJW>
3. ABC. La dermatitis atópica se ha triplicado en los últimos 30 años en España [Internet]. 4 de abril de 2012 [citado 10 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/Fpw28F>
4. Sidbury R, Khorsand K. Evolving Concepts in Atopic Dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep. 29 de mayo de 2017;17(7):42. doi: 10.1007/s11882-017-0710-5
5. Lago C. Deia [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 10 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/kiWdGx>
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 30 de septiembre de 2016;375(24):2335-48. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
7. Holm JG, Agner T, Clausen M-L, Thomsen SF. Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1 de octubre de 2016;30(10):1760-7. doi: 10.1111/jdv.13689
8. D'Auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E, et al. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. Asian Pac J Allergy Immunol. junio de 2016;34(2):98—108. doi: 10.12932/AP0732.34.2.2016
9. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-

year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 389(10086):2287-303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1

10. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Arden-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 7 de diciembre de 2017];77(4):623-33. Disponible en: <https://goo.gl/pjCn7J>

11. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *Meet Chall Atopic Dermat* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 7 de diciembre de 2017];139(4, Supplement):S65-76. Disponible en: <https://goo.gl/T3uFXR>

12. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 5 de junio de 2017;37(14):1-15. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7

13. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 1 de diciembre de 2016;51(3):263-92. doi: 10.1007/s12016-015-8488-5

14. Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 120(1):34-41. doi: 10.1016/j.anai.2017.09.055

15. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, McLean WI, Murray D, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. Enero de 2017;139(1):166-72. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.029

16. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 9 de diciembre de 2017; doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008

17. Sheikh A, Strachan DP. The hygiene theory: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2004 [citado 23 de enero de 2018];12(3). Disponible en: <https://goo.gl/wH452g>
18. McGeady SJ. Immunocompetence and Allergy. *Pediatrics* [Internet]. 1 de abril de 2004 [citado 3 de febrero de 2018];113(Supplement 3):1107. Disponible en: <https://goo.gl/UvpmUQ>
19. Tay KY, Chan YC, Chandran NS, Ho MS, Koh MJ, Lim YL, et al. Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis in Singapore. *Ann Acad Med Singap* [Internet]. octubre de 2016 [citado 3 de enero de 2018];45(10):439-50. Disponible en: <https://goo.gl/RPgP64>
20. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 20 de noviembre de 2017];34(5):607-13. Disponible en: <https://goo.gl/MynvsN>
21. Walling HW, Swick BL. Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol CCID* [Internet]. 2010 [citado 7 de diciembre de 2017];3:99-117. Disponible en: <https://goo.gl/VhTQxf>
22. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 7 de diciembre de 2017];133(2):429-38. Disponible en: <https://goo.gl/2E7LKn>
23. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 1 de marzo de 2013;172(3):351-6. doi: 10.1007/s00431-012-1893-3
24. Haeck IM, Knol MJ, ten Berge O, van Velsen SGA, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 1 de abril de 2011;64(6):1074-84. doi: 10.1016/j.jaad.2010.04.027

25. McGregor S, Farhangian ME, Feldman SR. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: A clinical trial review. *Expert Opin Biol Ther*. 2 de noviembre de 2015;15(11):1657-60. doi: 10.1517/14712598.2015.1076388
26. Simpson EL, Gadhari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*. 4 de junio de 2016;75(3):506-15. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.054
27. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 28 de noviembre de 2017; doi: 10.1111/bjd.16156
28. Massimiliano D'Erme A. The beginning of biological treatment era in the atopic dermatitis management. 31 de agosto de 2015;29:208-9. doi: 10.1111/dth.12277
29. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol*. 1 de agosto de 2017;177(2):419-27. doi: 10.1111/bjd.15493
30. Weiss D, Schaschinger M, Ristl R, Gruber R, Kopp T, Stingl G, et al. Ustekinumab treatment in severe atopic dermatitis: Down-regulation of T-helper 2/22 expression. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 1 de enero de 2017 [citado 10 de febrero de 2018];76(1):91-97.e3. Disponible en: <https://goo.gl/eVzw3L>
31. Hanifin JM, Ellis CN, Frieden IJ, Fölster-Holst R, Stein Gold LF, Secci A, et al. OPA-15406, a novel, topical, nonsteroidal, selective phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor, in the treatment of adult and adolescent patients with mild to moderate atopic dermatitis (AD): A phase-II randomized, double-blind, placebo-

controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 3 de abril de 2016;75(2):297-305. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.001

32. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 11 de julio de 2016;75(3):494-503.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.046

33. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 1 de marzo de 2017;376(9):826-35. doi: 10.1056/NEJMoa1606490

34. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2, multi-centre, randomised, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 28 de septiembre de 2017; doi: 10.1111/bjd.16014

35. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 4 de mayo de 2017;13(5):425-37. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443

36. Eustat - Euskal Estatistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística [Internet]. Vitoria: Eustat; 1986 [actualizado el 1 de enero de 2017; citado 7 de enero de 2018]. Disponible en: goo.gl/Bxyauj

37. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 10 de julio de 2014;371(2):130-9. doi: 10.1056/NEJMoa1314768

ANEXO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DA

Dermatosis pruriginosa crónica y al menos tres de los criterios siguientes:
Eccema visible de los pliegues de flexión (o de las mejillas y/o de las caras de extensión de los miembros antes de los 18 meses de vida)
Antecedente personal de eccema de los pliegues de flexión (o de las mejillas y/o de las caras de extensión de los miembros antes de los 18 meses de vida)
Antecedente personal de piel seca durante el último año
Antecedente personal de asma o de rinitis alérgica (o antecedente familiar directo de atopia en el niño menor de 4 años)
Aparición de las lesiones antes de los 2 años (este criterio se usa en los niños mayores de 4 años)

Tabla 1. Dermatitis atópica: criterios diagnósticos (United Kingdom Working Party's for Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis).

ANEXO 2. SOCIODEMOGRAFÍA DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Población	342.397	
Mujeres	181.603	53%
Hombres	160.794	47%
Ratio de sexo (H/M)	1,13	
Fecha de referencia	01/01/2017	
Tipo de datos	Datos observados	

Tabla 2. Población de Bilbao en el año 2017.



Figura 1. Evolución de la población total de Bilbao del 2001 al 2017.

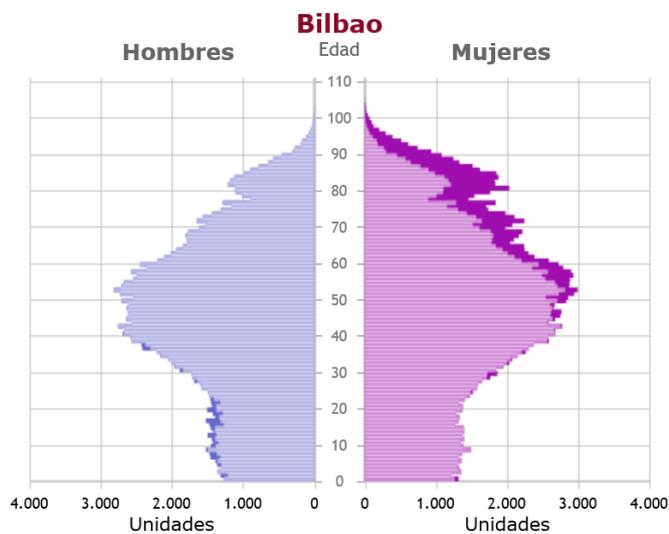


Figura 2. Pirámide poblacional de Bilbao separada por sexo.

Edad	Unidades	Total	Mujeres	Hombres	Ratio M/H
≥65	81.272	23,7%	60,7%	39,3%	1,54
20-64	205.715	60,1%	51,2%	48,8%	1,05
≤19	55.410	16,2%	48,6%	51,4%	0,95
Total	342.397	100,0%	53,0%	47,0%	1,13

Tabla 3. Rango de edades de la población de Bilbao en el año 2017.

ANEXO 3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO

	Asma bronquial	Rinitis alérgica	Conjuntivitis alérgica	DAC	Urticaria	Alergia alimentaria	Alergia ácaros/polen
Sí	21 (70%)	25 (83,3%)	17 (56,7%)	3 (10%)	1 (3,3%)	7 (23,3%)	20 (66,7%)
No	9 (30%)	5 (16,7%)	13 (43,3%)	27 (90%)	29 (96,7%)	23 (76,7%)	10 (33,3%)
Total	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Tabla 4. Frecuencias absolutas y porcentajes de las diferentes manifestaciones atópicas.

Nº manifestaciones atópicas	Frecuencia	Porcentaje
0	2	6,7%
1	4	13,3%
2	10	33,3%
3	10	33,3%
4	4	13,3%
Total	30	100%

Tabla 5. Frecuencias absolutas y porcentajes del número de manifestaciones atópicas.

Media	2,00
Mediana	2,00
DE	1,093
Mínimo	0
Máximo	4
Percentil 25	2,00
Percentil 50	2,00
Percentil 75	3,00
N	30

Tabla 6. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central del número de manifestaciones atópicas. DE = Desviación estándar. La media y la mediana son similares y la DE es menor que la media, indicativos de la distribución normal de la variable.

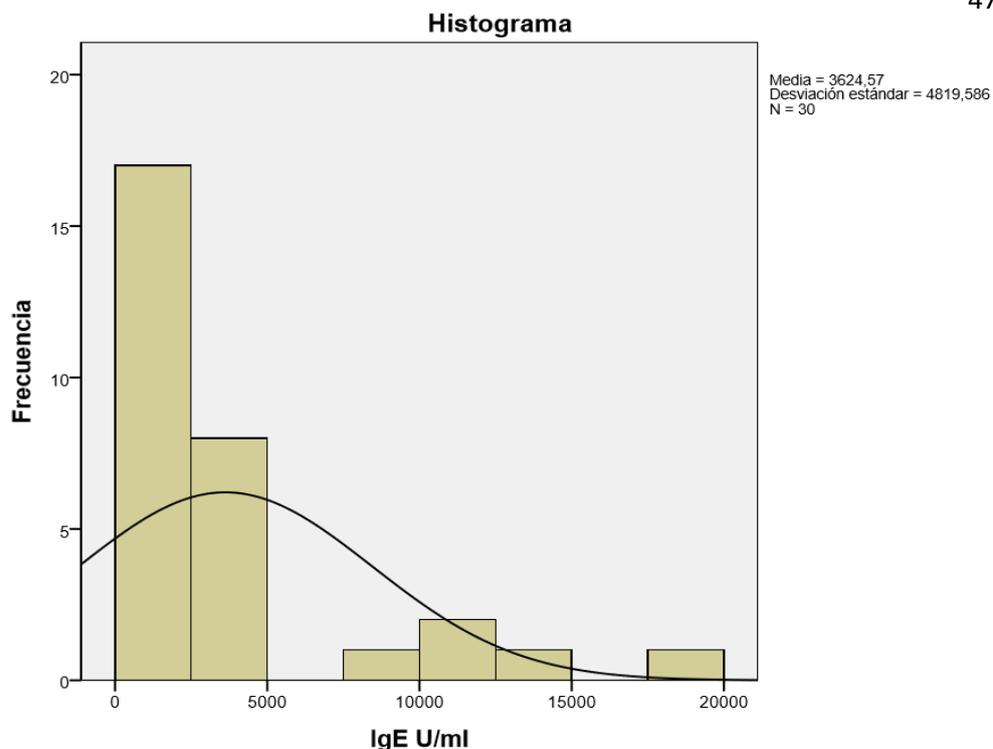


Figura 3. Histograma de los niveles IgE. Se puede apreciar claramente la distribución anormal de la variable a estudio con una importante asimetría izquierda. Considerando la cifra de corte de 100 U/mL para hablar de génesis atópica altamente probable, tan solo 2 sujetos se muestran por debajo de esa barrera.

Media	3624,57
Mediana	1597,00
DE	4819,586
Mínimo	0
Máximo	19292
Percentil 25	495,00
Percentil 50	1597,00
Percentil 75	4347.50
N	30

Tabla 7. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central de los valores de IgE. DE = Desviación estándar. En este caso la media y la mediana son sumamente diferentes y la DE se aleja mucho de la media, siendo indicativo de una distribución anormal de la variable.

Alergia a ácaros/polen	N	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Sí	20	4682,30	5412,864	3069,00	0	19292
No	10	1509,10	2352,611	761,00	0	7819
Total	30	3624,57	4819,586	1597,00	0	19292

Tabla 8. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central para la relación entre alergia a ácaros/polen y los niveles de IgE. Se puede observar como la media de IgE de los sujetos estudiados con alergia a ácaros/polen es bastante más elevada (4682,30 IgE/mL) que en aquellos pacientes que no la presentaban (1509,10 IgE/mL).

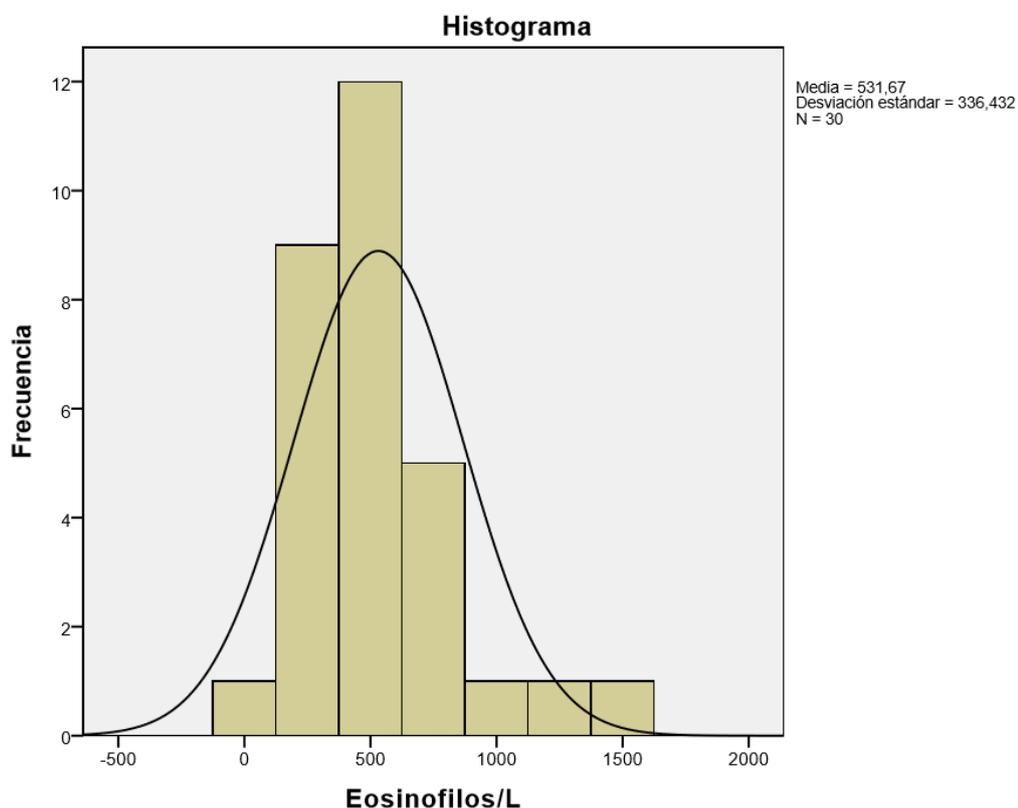


Figura 4. Histograma de los niveles de eosinófilos. Se puede apreciar la distribución normal de la variable a estudio. Considerando la cifra de corte de 600/L para hablar de hipereosinofilia, se observa como la mayoría de los pacientes se encuentran por debajo de dicha cifra.

Media	531,67
Mediana	500,00
DE	336,432
Mínimo	0
Máximo	1600
Percentil 25	250,00
Percentil 50	500,00
Percentil 75	662,50
N	30

Tabla 9. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central de los niveles de eosinófilos. DE = Desviación estándar. La media y la mediana son similares y la DE es menor que la media, indicativos de la distribución normal de la variable.

Alergia a ácaros/polen	N	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Sí	20	522,50	299,770	500,00	0	1250
No	10	550,00	417,665	475,00	200	1600
Total	30	531,67	336,432	500,00	0	1600

Tabla 10. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central para la relación entre alergia a ácaros/polen y los niveles de eosinófilos. Se puede observar como la media de eosinófilos de los sujetos estudiados con alergia a ácaros/polen es muy similar (522,50 eosinófilos/L) que en aquellos pacientes que no la presentaban (550,00 eosinófilos/L).

	Emolientes	CT	ATBT	ITC	Anti-H1	Fototerapia
Sí	30 (100%)	30 (100%)	25 (83,3%)	26 (86,7%)	28 (93,3%)	13 (43,3%)
No	0 (0%)	0 (0%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	17 (56,7%)
Total	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Tabla 11. Frecuencias absolutas y porcentajes de los diferentes tratamientos empleados. CT = Corticoides tópicos. ATBT = Antibióticos tópicos. ITC = Inhibidores tópicos de la calcineurina. Anti-H1 = Antihistamínicos H1.

	Corticoides sistémicos	CsA	MTX	AZA	MMF	Biológicos
Sí	28 (93,3%)	17 (56,7%)	19 (63,3%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)
No	2 (6,7%)	13 (43,3%)	11 (36,7%)	23 (76,7%)	28 (93,3%)	25 (83,3%)
Total	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Tabla 12. Frecuencias absolutas y porcentajes de los diferentes tratamientos inmunosupresores empleados. CsA = ciclosporina A. MTX = Metotrexato. AZA = Azatioprina. MMF = Micofenolato de mofetilo.

	Frecuencia	Porcentaje
4	1	3,3%
5	8	26,7%
6	7	23,3%
7	6	20%
8	3	10%
9	3	10%
10	1	3,3%
11	1	3,3%
Total	30	100%

Tabla 13. Frecuencias absolutas y porcentajes del número de tratamientos empleados.

Media	6,67
Mediana	6,00
DE	1,709
Mínimo	4
Máximo	11
Percentil 25	5,00
Percentil 50	6,00
Percentil 75	8,00
N	30

Tabla 14. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central del número de tratamientos. DE = Desviación estándar. La media y la mediana son similares y la DE es menor que la media, indicativos de la distribución normal de la variable.

	Frecuencia	Porcentaje
MTX	11	36,7%
Dupilumab	4	13,3%
AZA	3	10 %
Corticoides sistémicos	3	10%
CsA	2	6,7%
Tópicos	2	6,7%
Anti-H1	1	3,3%
Tralokinumab	1	3,3%
No definido	3	10%
Total	30	100%

Tabla 15. Frecuencias absolutas y porcentajes de los tratamientos útiles. CsA = ciclosporina A. MTX = Metotrexato. AZA = Azatioprina. Anti-H1 = Antihistamínicos H1

ANEXO 4. RESULTADOS SIGNIFICATIVOS DEL ANÁLISIS CORRELACIONAL.

			IgE U/mL	Nº de manifestaciones atópicas
Rho de Spearman	IgE U/mL	Coefficiente de correlación	1,000	0,466
		Sig. (bilateral)	.	0,009
		N	30	30
	Nº de manifestaciones atópicas	Coefficiente de correlación	0,466	1,000
		Sig. (bilateral)	0,009	.
		N	30	30

Tabla 16. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman de los niveles IgE y el número de manifestaciones atópicas. Se observa un resultado estadísticamente significativo ($p=0,009$) y un coeficiente de correlación de 0,466.

			IgE U/mL	Nº de tratamientos
Rho de Spearman	IgE U/mL	Coefficiente de correlación	1,000	0,495
		Sig. (bilateral)	.	0,005
		N	30	30
	Nº de tratamiento	Coefficiente de correlación	0,495	1,000
		Sig. (bilateral)	0,005	.
		N	30	30

Tabla 17. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman de los niveles IgE y el número de tratamientos. El resultado es estadísticamente significativo ($p=0,005$) con un coeficiente de correlación de 0,495.

	IgE U/mL
U de Mann-Whitney	46,500
W de Wilcoxon	101,500
Z	-2,354
Sig. asintótica (bilateral)	0,019
Sig. exacta [2*(sig. unilateral)]	0,017

Tabla 18. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles IgE y alergia a ácaros/polen. Se aprecia un resultado estadísticamente significativo ($p=0,017$).

ANEXO 5. RESULTADOS NO SIGNIFICATIVOS DEL ANÁLISIS CORRELACIONAL

			Eosinófilos/L	Nº de manifestaciones atópicas
Rho de Spearman	Eosinófilos/L	Coefficiente de correlación	1,000	0,350
		Sig. (bilateral)	.	0,058
		N	30	30
	Nº de manifestaciones atópicas	Coefficiente de correlación	0,350	1,000
		Sig. (bilateral)	0,058	.
		N	30	30

Tabla 19. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman de los niveles de eosinófilos y el número de manifestaciones atópicas. En esta tabla se puede observar como el resultado ($p=0,058$) es casi significativo para la asociación entre ambas variables. Se empleó un test no paramétrico por una mayor exigencia en los resultados debido al bajo número de sujetos incluidos en el estudio ($n=30$).

			Eosinófilos/L	Nº de tratamientos
Rho de Spearman	Eosinófilos/L	Coefficiente de correlación	1,000	0,074
		Sig. (bilateral)	.	0,697
		N	30	30
	Nº de tratamientos	Coefficiente de correlación	0,074	1,000
		Sig. (bilateral)	0,697	.
		N	30	30

Tabla 20. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman de los niveles de eosinófilos y el número de tratamientos. En esta tabla observa un resultado no significativo ($p=0,697$). Se empleó un test no paramétrico por una mayor exigencia en los resultados debido al bajo número de sujetos incluidos en el estudio ($n=30$).

			Nº de manifestaciones atópicas	Nº de tratamientos
Rho de Spearman	Nº de manifestaciones atópicas	Coefficiente de correlación	1,000	0,180
		Sig. (bilateral)	.	0,340
		N	30	30
	Nº de tratamientos	Coefficiente de correlación	0,180	1,000
		Sig. (bilateral)	0,340	.
		N	30	30

Tabla 21. Análisis no paramétrico mediante la Rho de Spearman del número de manifestaciones atópicas y el número de tratamientos. En esta tabla observa un resultado no significativo ($p=0,340$). Se empleó un test no paramétrico por una mayor exigencia en los resultados debido al bajo número de sujetos incluidos en el estudio ($n=30$).

	Eosinófilos/L
U de Mann-Whitney	91,500
W de Wilcoxon	146,500
Z	-0,376
Sig. asintótica (bilateral)	0,707
Sig. exacta [2*(sig. unilateral)]	0,713

Tabla 22. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles de eosinófilos y la alergia a ácaros/polen. Se aprecia un resultado no significativo ($p=0,713$). Se empleó un test no paramétrico por una mayor exigencia en los resultados debido al bajo número de sujetos incluidos en el estudio ($n=30$).

	IgE U/mL
U de Mann-Whitney	111,500
W de Wilcoxon	247,500
Z	-0,021
Sig. asintótica (bilateral)	0,983
Sig. exacta [2*(sig. unilateral)]	0,984

Tabla 23. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles de IgE y sexo. Se aprecia un resultado no significativo ($p=0,984$).

	Eosinófilos/L
U de Mann-Whitney	98,000
W de Wilcoxon	203,000
Z	-0,585
Sig. asintótica (bilateral)	0,559
Sig. exacta [2*(sig. unilateral)]	0,580

Tabla 24. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles de eosinófilos y sexo. Se aprecia un resultado no significativo ($p=0,580$). Se empleó un test no paramétrico por una mayor exigencia en los resultados debido al bajo número de sujetos incluidos en el estudio ($n=30$).

	Nº de manifestaciones atópicas
U de Mann-Whitney	98,000
W de Wilcoxon	234,000
Z	-0,606
Sig. asintótica (bilateral)	0,544
Sig. exacta [2*(sig. unilateral)]	0,580

Tabla 25. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney del número de manifestaciones atópicas y sexo. Se aprecia un resultado no significativo ($p=0,580$). Se empleó un test no paramétrico por una mayor exigencia en los resultados debido al bajo número de sujetos incluidos en el estudio ($n=30$).

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,333	12	0,674
Razón de verosimilitud	11,251	12	0,508
Asociación lineal por lineal	1,186	1	0,276
N	30		

Tabla 26. Análisis mediante la prueba de chi-cuadrado de la edad al diagnóstico con el número de manifestaciones atópicas. Se aprecia un resultado no significativo ($p=0,674$). La asociación lineal por lineal (indicativo de la tendencia a aumentar/disminuir el número de manifestaciones atópicas según aumenta/disminuye la edad) no demuestra tendencia alguna (0,276).

	IgE U/mL
U de Mann-Whitney	90,500
W de Wilcoxon	210,500
Z	-0,323
Sig. asintótica (bilateral)	0,747
Sig. exacta [2*(sig. unilateral)]	0,751

Tabla 27. Análisis no paramétrico mediante la prueba de Mann-Whitney de los niveles de IgE y los antecedentes familiares de atopia. Se aprecia un resultado no significativo ($p=0,751$).

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,868	3	0,412
Razón de verosimilitud	2,996	3	0,392
Asociación lineal por lineal	1,463	1	0,226
N	28		

Tabla 28. Análisis mediante la prueba de chi-cuadrado de la edad al diagnóstico con la presencia de antecedentes familiares de atopia. Se aprecia un resultado no significativo ($p=0,412$). La asociación lineal por lineal no demuestra tendencia alguna (0,226).

ANEXO 6. NÚMERO DE MANIFESTACIONES ATÓPICAS SEGÚN EDAD AL DIAGNÓSTICO.

Edad al diagnóstico	N	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Infancia	18	2,56	0,984	3,00	1	4
Adolescencia	3	2,00	1,000	2,00	1	3
Juventud	4	1,75	1,258	2,00	0	3
Adulta	5	2,20	1,483	2,00	0	4
Total	30	2,33	1,093	2,00	0	4

Tabla 29. Estadísticos de posición, dispersión y tendencia central para la relación entre la edad al diagnóstico y el número de manifestaciones atópicas. En esta tabla se observa como la mediana de manifestaciones atópicas para aquellos pacientes con edad al diagnóstico en la infancia es de 3, frente a los demás grupos de edad con 2. Se debe considerar el alto número de pacientes estudiados con diagnóstico en la infancia (18) en comparación con los demás grupos de edad.