

---

# DERMATITIS ATOPIKOA HAURRETAN: GAUR EGUNGO TRATAMENDU TOPIKOAK ETA GARAPEN BIDEAN DAUDEN TRATAMENDU BERRIAK

---

**Egilea: Sara Sudupe Zulaika**

**Zuzendaria: Itxaso García Orue**

**Farmaziako Gradua**

**2021-2022 ikasturtea**

# AURKIBIDEA

LABURPENA

LABURDUREN ZERRENDA

1. SARRERA .....	1
2. HELBURUAK.....	1
3. GARAPENA.....	2
3.1 DERMATITIS ATOPIKOA.....	2
3.1.1 ETIOPATOGENIA.....	2
3.1.2 SINTOMATOLOGIA.....	3
3.1.3 DERMATITIS ATOPIKOAREN FASEAK.....	4
3.2 DERMATITIS ATOPIKOAREN GAUR EGUNGO TRATAMENDUA .....	6
3.2.1 TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA.....	6
3.2.2 TRATAMENDU EZ FARMAKOLOGIKOA .....	11
3.3 TRATAMENDU BERRIAK ETA GARAPEN BIDEAN DAUDEN TRATAMENDUAK.....	12
3.3.1 TERAPIA BIOLOGIKOA .....	12
3.3.2 TERAPIA ZELULARRA .....	18
3.3.3 MOLEKULA TXIKIETAN OINARRITUTAKO TERAPIA .....	20
4. ONDORIOAK.....	21
5. BIBLIOGRAFIA.....	22

## LABURPENA

Dermatitis atopikoa mundu mailan 230 milioi pertsonen pairatzen duten gaixotasuna izanik eta Euskadi mailan gutxi gorabehera 22000 kasu egonik, kontuan hartu beharreko gaixotasuna kontsidera daiteke. Gaur egungo datuak kontuan izanik, urteak igaro ahala gaixotasun hau pairatzen duten pertsonen kopurua handitzen doala ikusi da eta gorakada hau batez ere haurretan oso nabarmena izaten ari da, munduko haurren % 5-20 inguruk gaixotasun hau pairatzen baitute. Gainera, kasu gehienak (% 60 inguru) urte bateko adinarekin hasten dira. Horrez gain, patogenia konplexua duen gaixotasuna da eta gaur egun oso ohikoak diren gaixotasunekin (estresa, asma....) erlazio zuzena duela ikusi da. Haurrei erreparatuz, dermatitis atopikoa duten haurren portzentai handi batek jatorri alergikoko gaixotasunak pairatzeko sentikortasun handiagoa dutela frogatu da. GrAL honetan gaur egun haurrentzat dauden tratamendu topikoak aztertuko ditugu. Tratamendu hauen eraginkortasuna mugatua denez, ezinbestekoa da tratamendu berriei buruz ikertzen jarraitzea pazientearentzat eragin onuragarriagoak dituzten osagai ezberdinak aurkitzeko asmoz. Gaixotasun honen jatorria sistema immunearekin erlazionatuta dagoenez, tratamendu berri hauen barnean sistema immunearekin erlazionatutako tratamenduei buruz sakonduko dugu baita terapia zelularrari buruz ere.

## LABURDUREN ZERRENDA

- DA: Dermatitis atopikoa
- TEWL: Ur transepidermikoaren galera edo ingeleraz *transepidermal water loss*
- IgE: E immunoglobulina
- Th: T linfozito laguntzailea edo ingeleraz *T lymphocyte helper*
- IL: Interleukina
- SCORAD: Dermatitis atopikoaren puntuazio edo kalifikazio indizea edo ingeleraz *Scoring Atopic Dermatitis*
- FTU: behatz unitatea edo ingeleraz *finger tip unit*
- NRS: azkura ebaluatzeko eskala numerikoaren balioa edo gazteleraz *Escala Numérica para la Evaluación del Prurito*
- EASI: ekzema eremuaren eta larritasun mailaren balioa edo ingeleraz *Eccema Area and Severity Index*
- EVA: azkuraren eskala analogikoa edo gazteleraz *escala visual analógica del picor*
- JAK/STAT: Janus kinasa seinalearen transduktorea eta transkripzioaren aktibatzailea edo ingeleraz *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*

## **1.SARRERA**

Dermatitis atopikoa (DA) larruazaleko prozesu inflamatorio kronikoa da. Ekzema mota ohikoena izanik, oinarritzko zenbait lesio eragiten dituen prozesu dermo-epidermikoa da, larruazalean eritema, babak, exudazioa, inkustrazioak, likenifikazioa nahiz ezkatatzea eragiten baititu (1, 2).

Gaur egungo datuak kontuan izanik, urteak igaro ahala herrialde garatu eta industrializatueta gaixotasun hau pairatzen duten pertsonen kopurua nabarmenki handitzen doala ikusi da (1, 3). Gaixotasun honek haurren % 10-25 eta helduen % 2-8 ingururi eragiten dionez, haurrengan inpaktu handiagoa duela esan daiteke, 10 haurretatik bik izaten baitute (4). Gainera, kasu guztien % 60k urte bateko adinarekin hasten dira sintomak garatzen (1, 5). Horrez gain, azken 30 urteetan zehar, haurren patologien artean lehenengo postuetan aurkitzen den gaixotasuna eta pediatren kontsultetan gehien diagnostikatzen den gaixotasunetako bat bilakatu da (6).

Tratamenduari dagokionez, gaur egun dauden tratamendu topikoen barnean kortikoideak eta kaltzineurinarekin inhibitzaileak dira erabilienak. Horiez gain, antibiotiko topikoak nahiz krisaborole % 2 ere kasu batzuetan erabiliak izaten dira. Nahiz eta aukera ezberdinak egon, gaur egun ez dago oraindik guztiz eraginkorra den tratamendurik beraz, ezinbestekoa izango da ikertzen jarraitzea. Tratamendu eraginkor bat aurkitzeko asmotan, terapia biologikoan zein terapia zelularrean jarri da arreta, bi terapia mota hauek nahiko berriak baitira eta emaitza itxaropentsuak erakusten baitituzte. Hori horrela izanik, etorkizunean lehen aukerako tratamendu bilakatzeko aukera izango dutela uste da (1).

## **2. HELBURUAK**

GrAL honen helburu nagusiak, haurren DAri buruzko oinarritzko ezagutza bereganatzea eta gaur egun dauden tratamendu topikoak deskribatu eta ulertzea dira. Horretaz gain, tratamendu topiko ezberdinen eraginkortasuna eta beraien arteko ezberdintasunak aztertu eta ikertzen dauden tratamendu berriak deskribatu eta horiei buruz hausnartuko da ere. Aurretik aipatutako guztia kontuan hartuz, azken helburua farmazian aurki daitezkeen dermatitis atopikodun haurrei zein gurasoei zer gomendatu jakitea eta beraiei era egoki batean azaltzen jakitea izango da.

### 3. GARAPENA

#### 3.1 DERMATITIS ATOPIKOA

##### 3.1.1 Etiopatogenia

DAren jatorriari erreparatuz, oraindik argi ez dagoen arren, fisiopatologia konplexua duen gaixotasuna kontsideratzen da (7). Beraz, faktore genetikoek, immunologikoek eta ingurune faktoreek eragina izango dute gaixotasunaren garapenean. Hori gutxi balitz, estresak zein alterazio psikologikoek ere gaixotasunaren agerpena eta eboluzioa faboratu dezakete (1).

Faktore genetikoei dagokionez, hainbat ikerketen arabera gurasoetako batek DA pairatuz gero, haurrak % 50eko probabilitatea izango du gaixotasun berbera jasateko eta bi gurasoek DA badute edo beraien haurtzaroan pairatu izan badute portzentai hau %70-80era igoko da (6, 8). Horrez gain, DAren ondorioz hainbat geneetan ere mutazioak ikusi dira. Mutazio nabarmenetako bat FLG genearena da, filagrina proteina kodifikatzeaz arduratzen den genearena, hain zuzen. DAdun gaixoetan, gene honen mutazioaren eraginez filagrina kopurua murriztuta agertuko da; murrizketa honek larruazaleko iragazkortasuna handitu eta ur transepidermikoaren galera (ingeleraz *Transepidermal Water Loss* edo TEWL) sustatuko ditu (1. irudia), larruazalari itxura deshidratatua emanez (1).



**1.irudia:** Larruazal normal baten eta dermatitis atopikodun larruazal baten arteko ezberdintasuna (9)

Faktore immunologikoen barnean, E immunoglobulinekin (IgE) izugarrizko garrantzia dutela egiaztatu da, gaixotasun hau jasaten duten pertsonen immunoglobulina mota honen areagotze bat erakusten baitute. DA askotan atopiarekin batera agertzen den gaixotasuna denez, paziente hauek Ig E antigorputzak sortzeko joera handiagoa izango dute. Horren ondorioz, sentikortasun handiagoa izango dute jatorri alergikoko gaixotasunak pairatzeko (errinitisa, konjuntibitisa edo asma) (2). Gainera, T linfzito laguntzaileek (ingeleraz *T lymphocyte helper* edo Th) eragindako erantzunean ere desoreka bat ematen dela ikusi da. Th hauek interleukina desberdinak sintetizatzeaz arduratzen dira, erreakzio alergikoetan eta hantura erreakzioetan berebiziko garrantzia duten proteinak direnak. Horien artean, DAdun pertsonetan Th-2-ek sintetizatutako 4 (IL-4) eta 13 (IL-13) interleukinak garrantzitsuenak dira, haurretan IL-17-ak

gaixotasunean parte hartzen duela ikusi bada ere. Aipatutako interleukina horiek filagrinaren inhibizioaz eta IgE sintesiaz arduratzen dira (1, 3). IL-31 ere oso garrantzitsua izango da DA-n, interleukina mota honek pruritoaren agerpena eragiten baitu, prurito edo azkura hau gaixotasunaren oinarrizko sintoma izanik. DA-n pertsonetan, T linfozitoek sortutako erantzunean ematen den desoreka dela eta, interleukinen sintesia ez da behar bezala emango eta horrek sistema immunean eragina izango du. IgE sintesia areagotzearen ondorioz sistema immuneak gehiegizko erantzuna sortuko du, hantura prozesuak areagotuz eta erreakzio alergikoak sustatuz (1, 3). Hala ere, honek ez du esan nahi DA-n jatorria alergia bat izan behar denik, hasieran aipatu bezala, gaixotasun honen jatorria faktore ezberdin ugari osatzen baitute (7). Horrez gain, dermatitis atopikodun pazienteen larruazalean Langerhans zelulen eta zelula dendritikoen handipen bat behatu da. Bi hauek zelula immuneak izanik, ingurunekeo patogeno eta alergenok ezagutzen dituzte hantura prozesuetan parte hartuz. Handipen honek larruazaleko pH-aren igoera eragiten du, peptido antimikrobianoen aktibitatea murriztearen ondorioz larruazaleko hesi funtzioa gutxituz eta ingurunekeo substantzia narritagarrien, alergenoen eta infekzioak eragiten dituzten agenteen sarrera erraztuz (3, 10).

Dermatitis eragiten duten faktoreekin amaitzeko, inguruneak ere eragina duela azpimarratu behar da, batez ere ingurunekeo tenperaturak. Temperatura oso hotzek edo oso beroek gaixotasunaren okerragotze bat eragin dezakete, baita temperatura aldaketa bortitzek ere. Ur beroa, xaboa, esponjak eta igerilekuetako ura ere ez dira batere egokiak izango paziente hauentzat (7).

### 3.1.2 Sintomatologia

DA duen paziente baten larruazalak honelako ezaugarri eta lesioak erakusten ditu:

- **Prurigoa:** gaixotasunaren oinarrizko sintoma da (2A.irudia). Papula inflamatorio izeneko besikula txiki bezala agertzen da eta IgE-eragindako erreakzio alergikoaren ondorioz, pazienteak azkura sentitzen duenez larruazala hazkatzen du besikula txiki hauek lehertuz eta urradurak eraginez. Urradura hauek larruazala hondatzen dute, hesi funtzioa gutxituz eta *S.aureusen* kolonizazioa faboratuz. Mikroorganismo honek infekzioak eta hantura izateko probabilitatea areagotzen ditu. Prurigoa IL-13ren ondorioz ematen dela baieztatu da, beraz, gaixotasun hau duten pazienteen sistema immunean interleukina mota honen metaketa bat behatuko da.
- **Xerosia:** gehiegizko lehortasuna azaltzeko erabiltzen den termino medikoa da (2.B irudia). Sintoma hau D6 desaturasa entzimaren murrizketagatik agertzen da. Entzima honek gantz asegabeen metabolismoan parte hartzen du, beraz, bere blokeoak gantz asegabeen metabolismoa jaitsiko du, lipidoen kontzentrazioa txikiagotuz. Horren

eraginez, zelulen arteko kohesioa gutxituko da, larruazalaren iragazkortasuna handituz, era ondorioz, ur galera eraginez.

- **Likenifikazioa:** plaka mota berezi batzuk dira, lehortutako plaka ere deiturikoak, dermis-epidermisa loditzearekin batera agertzen direnak (2.C irudia). Lesio mota hau prurigoak eragindako hazkuraren ondoriozkoa dela baieztatu da, prurigo-hazkura-prurigo izeneko gurpil zoroa eratuz.



**2.irudia: DA eragindako lesio ezberdinak:** (A) prurigoa; (B) xerosia; (C) likenifikazioa (11-13).

Aurretik aipatutako lesio guzti hauek **ekzema** deritzona sortzen dute, mota ugarietako lesio multzoa dena, hain zuzen ere. Ume txikietan ekzema honek izaera exudatzailea izaten du eta ume nagusi zein helduetan, aldiz, izaera lehorra (1, 2, 14).

### 3.1.3 Dermatitis atopikoaren faseak

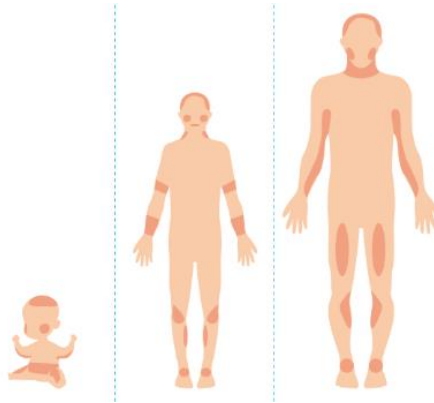
Gaixotasunaren garapena eta ezaugarriak adinaren arabera aldatzen direnez (3.irudia), DA 3 fase nagusitan sailkatzen da:

- **Hautzaroko fasea:** ohikoena, 2-3 hilabetetik 18-24 hilabetera. Lesio ekzematosoak agertzen dira, exudatuarekin batera. Gehien kaltetutako zonaldeak aurpegia (batez ere, masailak) eta buruko ile-larrua izaten dira, nahiz eta sabelaldean eta gorputz adarren tolesturetan batzuetan ere agertu. Prurigoa nahiko bortitza izaten da eta haurrak oso deseroso sentitzen dira.
- **Ume nagusien fasea:** 2 urtetik 14 urtera arte. Lesioak tolesturetan nagusitzen dira (ukondoak, besapeak, eskumuturrak) baita gorputz adarretan ere. Exudatua duten lesioak garrantzi txikiagoa hartzen dute eta horren ordez ekzema lehorragoa eta



likenifikazio lesioak nagusitzen dira. Hemen ere azkura nahiko handia izaten da eta horrek infekzioak pairatzeko probabilitatea handitzen du.

- **Nerabe eta helduen fasea:** 14 urtetik aurrera. Ume nagusien fasearen nahiko antzekoa da lesioak tolesturetan (batez ere lepoan), bizkarrean eta gorputz adarretan nagusitzen baitira, baina ezberdintasuna likenifikazioan dago, izan ere, fase honetan likenifikatutako lesio gehiago eta lehorragoak agertzen dira baita xerosi nabarmena ere (2, 6).



### 3.irudia: DAren banaketa goputzean zehar adinaren arabera (15)

Fase hauez gain, DAren puntuazio edo kalifikazio indizea (ingeleraz *Scoring Atopic Dermatitis* edo SCORAD) ere oso baliagarria izan daiteke gaixotasunaren larritasuna zein mailatakoa den jakin ahal izateko, izan ere, indize honek kaltetutako zonaldearen azalera, lesioen intentsitatea eta azken hiru egunetan izandako sintoma ezberdinak (azkura eta lo ezintasuna) erlazionatzen baititu. Indize honi esker, gaixotasuna hiru maila ezberdinetan sailkatu daiteke: arina, moderatua edo larria (6).

Gaixotasun hau duten pertsonak izan dezaketen konplikazio ohikoenetakoak larruazaleko infekzio kutaneoak dira, batez ere jatorri bakteriano zein fungikokoak. Gainera, iktiosia (larruazal lehorra, ezkatatua), dermografismo zuria (basouzkurduraren ondorioz hantura eta azkura eragiten dituen lesioa) eta begi azpiko tolesturak (Dennie Morganen tolesturak) izateko probabilitate handiagoa izango dute. Horrez gain, paziente hauek askotan metalekiko, kosmetikan oso ohikoak diren kontserbatzaileekiko, zein lurrinekiko hipersentikortasuna erakusten dute (6).

### **3.2 Dermatitis atopikoaren gaur egungo tratamendua**

Gaur egun, DAren tratamendua bi talde nagusitan sailka daiteke: tratamendu farmakologikoa eta tratamendu ez farmakologikoa. Tratamendu egokienaren hautaketa gaixotasunaren larritasunaren eta pazientearen adinaren arabera izango da eta ezaugarri hauek kontuan izanik bi tratamendu motak aldi berean edo bakarka ezarri ahal izango dira (2, 3).

#### **3.2.1 Tratamendu farmakologikoa**

Tratamendu farmakologikoaren helburu nagusiak larruzaleko hantura gutxitzea, pazientearen bizi kalitatea okerragotzen duten sintomak (batez ere pruritoa) kontrolpean mantentzea eta broteen agerpena ekiditea izango dira (16). Tratamendu mota honen barnean tratamendu topikoa eta sistemikoa ezberdintzen dira: tratamendu topikoa kasu arin eta moderatuetan erabiltzen da eta sistemikoa, aldiz, kasu larrietan (1). Hala ere, GrAL honetan tratamendu topikoetan oinarrituko gara batez ere, kasu gehienetan hori izaten baita lehengo aukera (6).

Tratamendu topikoaren barnean, kortikoesteroide edo kortikoide topikoak lehenengo aukera izaten dira. Kortikoide hauek kortisonaren deribatuak dira, kortisona gure gorputzak modu naturalean sortzen duen hormona izanik. Medikamentu topiko hauen eragin nagusia efektu antiinflamatorioa da, izan ere, bide ezberdinak erabiliz hantura zelulen modulatuzaileen (batez ere, zitokinen eta adhesio molekulen) transkripzioa inhibitzen dute, hantura eragiten duten molekulak murriztuz eta molekula antiinflamatorioak areagotuz. Tokiko basouzkurtzaile bezala ere jarduten dute, hantura prozesuaren ondorioz dilatatuta dauden kapilareak beraien ohiko egoerara itzularaziz, eritema edo gorritasuna jaisten lagunduz. Horrez gain, eragin immunomodulatuzaile bat ere badutela egiaztatu da, erantzun immuneak eragindako hantura erantzuna gutxitzen baitute. Funtzio guzti hauei esker, prurigoa, hazka egitea, azkura eta narritadura gutxitzea lortuko da, beraz, esan daiteke beraien erabilpena DAk eragindako broteak leuntzeko zuzenduta dagoela (17).

Merkatuan kortikoide topiko mota ezberdinak daudenez, beraien hautaketa pazientearen adinaren, aplikatu beharreko eremuaren eta forma galenikoaren arabera izango da (18). Gainera, euren potentziaren arabera kortikoide topikoak 5 talde nagusitan sailka daitezke:

- Potentzia baxukoak: hidrokortisona azetatoa, dexametasona
- Potentzia ertainekoak: klobetasona, triamzinolona
- Potentzia altukoak: mometasona furoatoa, beklometasona
- Potentzia oso altukoak: klobetasola, halzionidoa
- 4.belaunaldikoak: hidrokortisona butiratoa, prednikarbatoa (6, 18)

Potentzia baxukoak edozein adinetan eta edozein eremutarako egokiak izan daitezke bereziki aurpegi, betazal, besape eta genitaletarako. Potentzia ertainekoak gorputz adar, gorputz enbor eta buruko ile larruan aplikatzeko egokiak dira. Potentzia altu eta oso altukoak, aldiz, erabilera mugatuagoa dute, soilik oso likenifikatutako zonaldeetan aplikatu ahal izango dira eta sor ditzaketen eragin desiragaitzak askoz ere larriagoak direnez, iraupen oso motzeko tratamenduak ezarri behar dira. Gainera, ezin dira haurretan erabili eta tolesturak eta aurpegia bezalako zonaldeak saihestu behar dira (6, 16).

Haurren kasuan, kortikoide topiko egokienak potentzia baxukoak eta 4. belaunaldikoak izango dira, bereziki azken hauek, pediatrian 1. aukerakoak bilakatu baitira. Eraginkortasun kliniko oso handia erakustez eta eragin desiragaitz gutxi izateaz gain, 4.belaunaldiko kortikoide hauek aktibitate sistemiko baxudun degradazio produktuetan oso azkar bioerlaldatzen dira, xurgapen sistemikoa jasateko probabilitatea gutxituz. Haurren larruazalak xurgapen sistemikoa jasateko ahalmen handiagoa duenez, eragin desiragaitz sistemikoak pairatzeko aukera gehiago izango dute, beraz, kortikoide mota hauek aurretik aipatutako arazoa saihesteko aukera egokia bilakatu dira (16, 17).

Aplikatu beharreko kortikoide kantitateari dagokionez, nahiz eta medikuak paziente bakoitzari jarraibide pertsonalizatu bat ezarri, orokorrean behatz unitatea (ingeleraz *finger tip unit* edo FTU) erabiliz kalkulatu da. Unitate hau 0,5 g baliokidea da, hau da, 1FTU= erabiltzen ari garen forma farmazeutikoaren (krema, pomada, gela...) 0,5 g. Erlazio honi esker, 1. taulan agertzen den bezala, adinaren arabera gorputzeko zonalde bakoitzean aplikatu beharreko kantitatea jakingo dugu (6, 17).

**1.taula:** adinaren eta gorputzeko zonaldearen arabera FTU kantitatea eta bere baliokidea g-tan (6, 17)

Gorputzeko zonaldea	3-6 hilabete	1-2 urte	3-5 urte	6-10 urte	Helduak
Aurpegi eta lepoa	1 (0,5 g)	1,5 (0,75 g)	1,5 (0,75 g)	2 (1 g)	2,5 (1,25 g)
Enborra (aurrealdea)	1 (0,5 g)	2 (1 g)	3 (1,5 g)	3,5 (1,75 g)	7 (3,5 g)
Enborra (atzealdea)	1,5 (0,75 g)	3 (1,5 g)	3,5 (1,75 g)	5 (2,5 g)	7 (3,5 g)
Beso eta esku bakarra	1 (0,5 g)	1,5 (0,75 g)	2 (1 g)	2,5 (1,25 g)	4 (2 g)
Zango eta oin bakarra	1,5 (0,75 g)	2 (1 g)	3,5 (1,75 g)	4,5 (2,25 g)	8 (4 g)

Gainera, ikerketen arabera, gaur egun merkatuan aurki daitezkeen kortikoide topiko ia guztiak egunean 1-2 aldiz ematearekin eraginkorrak direla egiaztatu da. Horrez gain, DAK eragindako lesio ezberdinek aukeratutako kortikoide topikoaren forma farmazeutikoa baldintzatuko dute: lesio exudatzaileen kasuan efektu lehortzailea duten formak erabiliko dira (gelak, lozioak..) eta lesio likenifikatuetan gantz kantitate handiagoa duten eta lodiagoak diren forma farmazeutikoak (pomadak, emultsioak, ukenduak...) aplikatuko dira. Medikamentu hauek larruazalean aplikatzerako orduan, garrantzizkoa izan daiteke zenbait jarraibide kontuan izatea: ezin dira azalera oso handietan aplikatu ezta ultzerak bezalako lesioak egon daitezkeen zonaldeetan ere; mukosak eta begi inguruko zonaldeak saihestu behar dira eta hauen erabileraren ostean eskuak garbitzea komenigarria izango da. Beste aukeretako bat hesgailu hezeak erabiltzea da. Horretarako, kortikoide topiko eta emolienteekin osatutako nahaste bat ezartzen da azalean, nahaste honen gainean estalki heze bat ezarriz. Amaitzeko, estalki hezea estalki lehor batekin inguratzen da. Irtenbide honi esker, ikerketa baten arabera, DA larria pairatzen zuten pazienteek izaten zituzten broteetan deshidratazio maila eta SCORAD balioa jaistera lortu zela egiaztatu zen (6, 17, 19).

Kortikoesteroide topikoen tratamenduaren iraupenari dagokionez, ezin da 4 astez jarraian baino gehiago luzatu eta potentzia altuko kortikoideak badira tratamenduak gehienez 2 astez iraun beharko du. Gainera, horrelako tratamenduen ondoren, kortikoidea aplikatu deneko azalaren zonaldeak tratamendurik gabeko atsedenaldira behar izaten du. Beraz, esan daiteke kortikoide hauek erakusten duten desabantaila nagusienetako bat tratamenduaren iraupena izan daitekeela, baita tratamendu baten amaieraren eta hurrengo tratamenduaren hasieraren arteko denbora tartea ere. Hala ere, horrek ez du esan nahi tratamendu hauek egun batetik bestera eten behar direnik, izan ere, halakorik eginez gero errebote efektua gertatzeko aukerak asko handituko dira (16, 17).

Nahiz eta kortikoideek segurtasun profil oneko farmakoak izan, beraien erabilpen okerraren eta tratamendu luzeegien ondorioz hainbat eragin desiragaitz dituzte. Eragin desiragaitzekin hasteko takifilaxia terminoa aipatzea beharrezkoa da, hau da, tratamendu berak eraginkortasuna galtzea era desegoki batean edo denbora luzeegian erabiltzearen ondorioz. Larruazaleko atrofia ere beste eragin desiragaitz ohikoenetakoa bilakatu da; larruazala meheagoa bilakatzen da, elastikotasuna galtzen du, kolore aldaketa ematen da, zainak gehiago nabarmentzen dira eta zaurien orbaintze prozesua atzeratzen da. Hori gutxi balitz, larruazalak itxura zaharkitua erakusten du, ildoak eta ultzera moduko lesioak agertuz. Kortikoidea aplikatu den zonaldean hipertrikosia agertzea (ilearen gehiegizko hazkuntza) ere ohikoa izan daiteke (7, 17).

Kortikoide topikoak alde batera utziz, DAren tratamenduan bigarren lerroan aurkitzen diren kaltzinerurinaren inhibitzaileak izeneko farmako multzoa aztertuko da. Makrolido topiko bezala ere ezagutzen dira eta farmako mota honen barnean takrolimusa eta pimekrolimusa aurkitzen dira. Immunomodulatzailerik ez diren esteroideak izanik, euren ekintza mekanismoa sistema immunean oinarrituko da baina bakoitzak bide ezberdin batetik jardungo du. Takrolimusaren kasuan, FKBP12 proteina intrazelularri lotzean, kaltzineurina inhibitzen duen konplexu bat sortzen da, T linfuzitoen aktibitatea inhibituz. Guzti horrek hantura zitokinen jariatzea murrizten du (IL-2, IL-4), zitokina mota hauek gehiegizko erreakzioaren erantzuleak direlarik. Pimekrolimusak ere kaltzineurina inhibitzen duen arren, hau makrofilina 12ra lotzen da, hantura zitokinen sintesia eragotziz. Beraz, esan daiteke bi farmakoek eragin antiinflamatorio eta antipruriginoso bat erakusten dutela. Hala ere, hainbat ikerketek DAren ondoriozko lesioak tratatzeko takrolimusa pimekrolimusa baino eraginkorragoa dela egiaztatu dute (20-22).

Makrolido topiko hauek DAk eragindako broteetan nahiz mantenuzko fasean erabili daitezkeen medikamentuak dira. Gainera, DA arin, moderatu nahiz larri eraginkorrak direla egiaztatu da. Zenbait kasutan kortikoide topikoen ordezkari egokiak bilakatu dira, kortikoide topikoen eragin desiragaitzak ez izateaz gain, tratamenduaren iraupen luzeago bat baimentzen baitute. Horrez gain, tratamendu guzti hauek potentzia baxu eta ertaineko kortikoide topikoen eraginkortasun berbera erakutsi dutela egiaztatu da. Gainera, pisu molekular altua eta izaera lipofiliko handia dutenez, ia ezinezkoa da xurgapen sistemikoa ematea. Horrez gain, larruazaleko atrofiarik eragiten ez dutenez, oso aukera egokia izan daitezke tolesturak edo aurpegia bezalako zonalde sentikorretan aplikatzeko. Beraz, euren erabilera 2 urte baino gehiagoko haurrei, helduei eta kortikoideekin porrota izan duten pazienteentzat bideratuta egongo da (6, 22).

Nahiz eta hasiera batean kaltzineurinen inhibitzaileak kortikoideak baino seguruagoak direla pentsa, hauek ere hainbat eragin desiragaitz izaten dituzte. Eragin desiragaitz ohikoenetakoa erretasun edo berotasun sententzia izaten da. Berotasun sententzia hau aplikatu bezain laister hasten da eta ordubete iraun dezakeen arren, 5-7 egunetan aplikatzen jarraituz gero sententzia hori ia desagertu egiten da. Nahiz eta 2005 urtean FDAk (ingeleraz *Food and Drug Administration*) makrolido topiko hauek kartzinogenesiaren agerpenarekin erlazionatu, hainbat adituren arabera DAun pazienteetan agertutako linfomak makrolido topikoen erabilerarekin erlaziorik ez dutela baieztatu dute (23).

Haurrei erreparatuz, merkatuan hainbat formulazio ezberdin aurki daitezke takrolimusaren kasuan, haurraren adinaren arabera kontzentrazio ezberdineko formulazioak hautatuko behar dira. Haurrak 15 urte baino gutxiago baditu takrolimus % 0,03 duen pomada aukeratu

beharko da eta nerabeak 15 urte baino gehiago izanez gero % 0,1 kontzentrazioa duena. Primekrolimusari dagokionez, % 1 krema aplikatuko da Hala ere, beharrezkoa izango da medikamentu mota hauek 2 urte baino gutxiagoko haurretan ezin direla eman gogoraztea, gaur egungo ikerketak ez baitira oraindik nahikoak medikamentu hauek adin tarte horretan eman ahal izateko (6, 18).

Aplikazioari dagokionez, aurretik aipatutako krema nahiz pomadak egunean bitan emango dira, larruazalak lehor egon beharko du eta masaje arin baten bidez aplikatuko dira. Gainera, tratamendu honen iraupena ezingo da 6 hilabete baino gehiagokoa izan, begi eta mukosa zonaldeak saihestu beharko dira eta medikamentu hauek fotosentsibilitatea eragin dezaketenez, eguzki esposizioa murriztea gomendagarria izango da (6, 18).

Tratamendu topikoaren beste aukeretakoa bat krisaborole % 2 erabiltzea izango da. Farmako hau antiinflamatorio ez esteroideo bat da eta fosfodiesterasa 4 inhibitzeaz arduratzen da. Inhibizio honi esker, hantura eragiten duten hainbat zitokinen blokeoa ematen da. Bere erabilera helduei nahiz 3 urte baino gehiagoko haurrei zuzenduta dago eta bere aplikazioa egunean bi alditakoa izango da. Eragin desiragaitzei erreparatuz, kaltineurinaren inhibitzaileek izan ditzaketenen oso antzekoak izango dira, berotasun eta erretasun sentazioa nabarmenduz (24, 25).

Antibiotiko topikoak infekzioa dagoen kasuetan erabiltzea aukera ona izan daiteke, batez ere infekzio hori *S.aureus*-ek eragindakoa bada. Antibiotikoen artean, mupirozina edo azido fusidikoa lehenengo aukerakoak izango dira (16).

Tratamendu topikoarekin amaitzeko, laburbilduz esan daiteke bai kortikoide nahiz makrolido topikoen helburu nagusia hantura eta pruritoa gutxitzea izango dela. Kortikoideak broteetara bideratuago egongo dira eta makrolidoak mantenuzko fasera. Hala ere kasu bakoitzaren arabera, biak konbinatzea egokia izango da: kortikoideak brotea agertu bezain azkar emango dira eta behin hau kontrolpean dagoela makrolidoak emango dira mantenu gisa edo kortikoideen eraginkortasun ezaren edo porrotaren aurrean (1).

Hasiera batean aipatu bezala, tratamendu topikoaz gain beste hainbat aukera ere badaudela ikusi da. Aukera horien artean tratamendu sistemikoak eta fototerapia nabarmendu daitezke. Tratamendu sistemikoen barnean kortikoesteroide eta immunoezabatzaileak kasu larriretan erabiliko dira, antibiotiko sistemikoak antibiotiko topikoak eraginkorrak ez direnean eta antihistaminikoek azkura kenduko ez duten arren, sedatzaile edo lasaigarri bezala erabili daitezke. Fototerapia aurretik aipatutako tratamendu sistemikoak onartzen ez dituzten

pazienteentzat aukera egokia izan daiteke baita DA larria duten pazienteentzat ere. Hala ere, gaur egun bere erabilera oraindik ere nahiko mugatua izaten jarraitzen du, kostu altuko tratamendua izateaz gain, dermatologoaren etengabeko jarraipena beharrezkoa izaten baita (1, 18).

### **3.2.2 Tratamendu ez farmakologikoa**

Askok uste ez arren, kasu gehienetan tratamendu ez farmakologikoak tratamendu farmakologikoak bezainbesteko garrantzia izan dezake, tratamendu mota hau hasierako faseen oinarria izaten baita. Tratamendu dermokosmetikoa bakarrik edo farmakologikoarekin batera egin daiteke eta bere helburua azaleko profil hidrolipidikoaren oreka mantentzea izango da. DA duten pertsonen azala lehorra, deshidratatua eta babes funtzioa duen geruza lipidikoa hondatuta dituzenez, tratamendu dermokosmetiko honek arazo horiek konpontzen lagunduko die (2, 7).

Tratamendu ez farmakologikoaren oinarriak larruazalari hidratazioa, babesa eta hesi hidrolipidikoaren oreka mantentzea direnez, lipidoak dituzten emultsioak oso erabilgarriak izango dira. Emultsio hidratatzaile hauek larruazalaren barneko hezetasuna mantendu eta geruza hidrolipidikoa berregituratzen dute, larruazalari itxura hobea emanez. Broteen hasieran horrelako kremak aplikatuz gero, kasu askotan broteak geldiaraztea lortu daitekeela frogatu da. Lehenengo aukerako tratamendua izango da eta eraginkorra ez denean tratamendu farmakologiko topikoetara joko da. Gainera, tratamendu topiko batzuekin konbinatuta emateko aukera ematen du, beti ere jarraibide batzuk betez: takrolimusaren kasuan krema hidratatzailea 2 ordu lehenago edo beranduago eman beharko da eta pimekrolimusarekin krema hidratatzailea farmakoa aplikatu ondoren eman beharko da. Bi kasu hauetan eguzki babesak garrantzi handia izango du, horrelako tratamenduen ondorioz larruazala finduta agertzen baita eguzki izpien barneratzea erraztuz (2, 7).

Krema hidratatzaile hauen osagai nagusiak geruza korneoaren berregituratzaileak izango dira, batez ere lipidoak (zamidak, gantz azido poliasagabeak, karite gurina...), hauek azalari behar duen lipido kantitatea eman eta uraren lurrunketa saihestuko baitute. Efektu emoliente eta babeslea duten osagaiak ere garrantzitsuak izango dira eta baselina horietako bat da, larruazal lehorretarako oso egokia izateaz gain, hipoalergenikoa denez azal sentikorretan ere erabili daitekeelako. Estraktu lasaigarri eta antiinflamatorioak (erregaliz, olo, alga berde estraktua...) dituzten emultsioak larruazal mota hauetarako ere oso egokiak izango dira. Crema hauetan, urearen eta azido laktikoaren kontzentrazioak ezin izango dira % 10 baino gehiago izan, kontzentrazio horretatik gora narradura eragin dezakete eta. Gainera, koloratzaile, lurrin, alkohol eta kontserbatzaileak produktuak saihestu beharko dira (2, 26).

Gorputz higienez dagokionez, haurren zein helduen kasuan, bainuak ahalik eta laburrenak (10 min) eta egunero ez izatea gomendatzen da, ur epela eta xaboi leun eta pH azidoduna

erabiliz. Ilea garbitzerako orduan xanpu leunak eta osagai emoliente eta lasaigarriak dituztenak erabiltzea gomendatzen da, baita ilea aire berorik gabe lehortzea ere. Gainera, hidratatzailea aplikatu ahal izateko unerik onena bainuaren ostean izango da, azala heze egongo baita. Igurtzi gabe lehortzea eta kotoizko eta leuntzailerik gabeko toailak erabiltzeak ere azalari onurak ekarriko dizkio. Horrez gain, eguzkia era moderatu batean hartzea mesedegarria izan daiteke duen eragin antiinflamatorioagatik, baina hala ere, broteak agertzen diren kasuetan hondartzako bainuak eta eguzki esposizio luzeak saihestu beharko dira. Aholkuekin amaitzeko, haurren kasuan hazka egin ez dezaten azazkalak moztea gomendatuko da, baita kotoizko arropak erabiltzea ere, azken hauek transpirazioa baimenduko baitute izerditzea saihestuz (2, 7, 26).

Aurretik aipatutakoez gain, ezagutzen diren faktore eragileak (estresa, temperatura aldaketa bortitzak, alergiak eragiten dituzten substantziak...) saihestea beharrezkoa izango da. Gainera, orain dela gutxi burututako ikerketen arabera, elikadurak ere gaixotasun honen garapenean eragina izan dezakeela uste da. Elikaduraren barnean, omega 3 eta 6 gantz azidodun eta D bitaminadun gehigarriek DAren prebentziorako balio dutela proposatu da, D bitaminak filagrinaren igoera eragiten baitu, baina oraindik hau ez dago guztiz frogatuta (5).

### **3.3 Tratamendu berriak eta garapen bidean dauden tratamenduak**

Aurretik aipatutako tratamendu guztiek gaixotasunaren progresioa moteltzen eta pazientearen bizi kalitatea hobetzen laguntzen duten arren, oraindik ez da aurkitu gaixotasuna guztiz sendatzen duen tratamendu eraginkorrik. Adituen arabera, DAren tratamenduaren berrikuntza terapia biologikoan nahiz terapia zelularrean egon daitekeela uste da. Hala ere, aurretik aipatutako bi tratamenduez gain, histaminaren errezeptoreen antagonistek nahiz neurozininaren errezeptoreen antagonistek (aprepitant, tradipitant, serlopitant) ere emaitza faboragarriak erakutsi dituztela azpimarratu behar da, nahiz eta oraindik ere beraien erabilera baimendurik gabe egon (1).

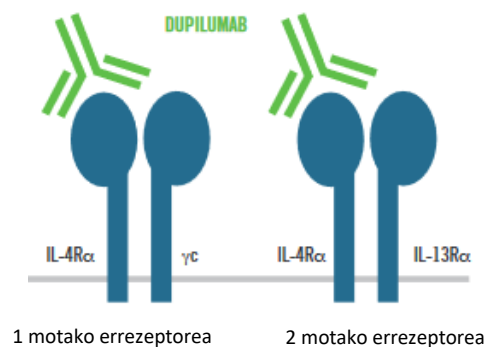
#### **3.3.1 Terapia biologikoa**

Terapia biologikoaren helburu nagusia izaki bizietatik abiatuta farmako ezberdinak lortzea eta gaixotasun ezberdinak tratatzeko erabiltzea da. Nahiz eta terapia mota hau oso berria izan eta oraindik asko ikertzeko egon, emaitza onak ematen ari den tratamendua dela esan daiteke. Gaur egun, DA gero eta gehiago ikertzen ari denez, farmako biologiko ezberdinak sortzeko eta probatzeko aukerak ere asko zabaldu dira. Farmako horietako batzuk hainbat gaixotasun ezberdinetarako baliagarri diren arren, beste batzuk DAra zuzenduta egongo dira bereziki. Kasu honetan, erabiliko diren farmakoak DAren garapenean eragina duten molekulen aurkako



antigorputzak izango dira. Hainbat antigorputz desberdin garatu direnez, horietako bakoitza banan banan aztertuko dugu, sistema immunean eta DA duten eragina aztertuz (1).

Hasteko, dupilumab aztertuko da. Dupilumab antigorputz monoklonal bat da eta IL-4 eta IL-13 inhibitzeaz arduratzen da. Inhibizio hori eman ahal izateko, antigorputz hau zitokina horien errezeptore ezberdinetara lotzen da: 1 motako errezeptorera (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) IL-4 lotzeaz arduratzen dena eta 2 motako errezeptorera (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) IL-4 eta IL-13 lotzen dituen (4.irudia). Laburbilduz, antigorputz monoklonal hau interleukinen errezeptore ezberdinetara lotzen denez, interleukinak ezingo dira beraien errezeptoreetara lotu eta beraien ekintza murriztuta aurkituko da. Sarreran aipatu bezala, bi interleukina hauek, 2. motako erantzun immunologikoan parte hartzen dute, DAren eragilea den erantzun mota hain zuzen, hantura eraginez. Gainera, bi interleukina hauek barrera epidermiko aldatu eta peptido antimikrobianoen sorrera galarazten dute, infekzioak izateko arriskua sustatuz. Zehazki IL-4 IgEen sorrera bultzatzen du eta IL-13 DAn agertzen diren broteekin zuzenki erlazionatzen da, hantura eragiteko gaitasun handia baitu (27, 28).



**4.irudia:** Dupilumabak interleukinak inhibitzeko erabiltzen duen mekanismoaren irudikapena (27)

Antigorputz honen eraginkortasuna eta segurtasuna frogatu ahal izateko, urte hauetan zehar ikerketa eta entsegu kliniko ezberdinak burutu dira eta jarraian horietako batzuen emaitzak eta ondorioak azalduko dira. Entsegu klinikoitsu bikoitz batean, 708 paziente aukeratu ziren eta paziente hauek ausaz 3 talde ezberdinetan banatu zituzten: talde batek plazeboa hartu zuen, bigarren taldeak 14 egunetik behin 300 mg dupilumab eta hirugarren taldeak 7 egunetik behin 300 mg dupilumab. Prozesu hau 16 asteetan zehar errepikatu zen. Lortutako datuak kontuan izanik, dupilumab hartu zuten pazienteetan azkura ebaluatzeko eskala numerikoaren balioa (gazteleraz *Escala Numérica para la Evaluación del Prurito* edo ingeleraz NRS) plazeboarekin alderatuz 4 puntu jaitsi zela ikusi zen, beraz pruritoa baretzen zuela frogatu zen. Horrez gain, antigorputzarekin tratatutako pazienteak ekzema eremuaren eta larritasun mailaren balioan (ingeleraz *Eccema Area and Severity Index* edo EASI) ere % 75eko hobekuntza erakutsi zuten. Entsegu honetan ere bizi kalitatea, loaren kalitatea, antsietatea eta depresioa bezalako

aldagai sekundario batzuk alderatu ziren eta tratamendua jaso zuten guztiek aldagai hauetan hobekuntza nabariak izan zituzten (29). 3. faseko itsu bikoitzeko beste entsegu kliniko batean, 740 paziente aurretik aipatutako 3 taldeetan esleitu zituzten ausaz, baina oraingo honetan entseguak 52 astez iraun zuen. Entsegu kliniko honetan ere NRS balioa hobetzea lortu zen eta antigorputza hartu zuten pazienteen % 64-69ak EASI eskalan % 75eko hobekuntzara iristea lortu zuen. Plazeboa hartu zuten pazienteen % 52k kortikoide topikoekin osatutako erreskate tratamendua behar izan zuten; dupilumaba hartu zuten guztien artean, aldiz, % 8,2k bakarrik behar izan zuten erreskate tratamendua (30). 2019 egindako kohorte ikerketa batean, dupilumabaren segurtasuna eta eraginkortasuna aztertu zen DA moderatua eta larria zuten pazienteen artean. 241 paziente hautatu ziren eta 3 hilabeteko jarraipena egin zitzaion. Behin datuak eskuratuta, SCORAD balioan emandako aldaketa aztertzeari ekin zioten. Tratamendua hasi baino lehenagoko SCORAD balioa eta tratamendua amaitu osteko balioa alderatzean, balio honek beherakada esanguratsua izan zuela ohartu ziren, zehazki 56 puntutik 25 puntura jaistea lortu baitzen, baita EASI balioaren hobekuntza nabarmen bat behatu zen ere (31).

Segurtasun profilari dagokionez, epe labur nahiz ertainean medikamentu segurua dela kontsidera daiteke. Egindako ikerketa ezberdin guztietan antigorputz honek hainbat onura dituela erakutsi da kortikoide topikoekin alderatuz, eragin desiragaitz gutxiago ditu eta tratamendua uzten duten pazienteen kopurua ere txikiagoa da. Plazeboarekin alderatuz, azaleko infekzioak izateko eta DAren larritasuna areagotzeko probabilitate txikiago duela frogatu da. Gainera, antigorputz honetan oinarritutako terapia jaso duten haur eta nerabe gehienek gorritasun, ezkatazio eta azkura prozesuetan hobekuntza esanguratsuak nabaritu dituzte, baita larruazaleko infekzioen gutxipen bat ere. Terapia hau bakarka edo kortikoideekin batera eman daiteke, azken bi hauen arteko konbinazioak eragin desiragaitz gutxikoa eta azkurarentzat oso eraginkorra izanez. Horrez gain, terapia hau kortikoideen gehiegizko erabilera edo erabilera desegokia gutxitzeko aukera egokia izan daiteke. Hala ere, antigorputz honek ere hainbat eragin desiragaitz eragiteko aukera du: beraien artean ohikoena begietako konjuntibitisa izango da. 11 entsegu kliniko ezberdinen arabera antigorputza hartu zuten pazienteen % 22 inguruk izan zuten konjuntibitisa eta plazeboa hartu zutenen % 11 inguruk, beraz esan daiteke dupilumabak konjuntibitisaren intzidentzia areagotu dezakeela. Hainbat ikerketan arabera, dupilumabaren ekintza mekanismoak begi lehortasuna eragin dezakeela ziurtatzen dute, hau konjuntibitisaren kausa izanik. Horrez gain, antigorputza injektatutako zonaldean gorritasuna eta hantura agertzea ohikoa izango da, baita buruko min pixka bat izatea ere (27, 28, 32).

Espanian dupilumaba Dupixent® izeneko medikamentu bezala komertzializatu da eta DA moderatu edo larria duten helduei, 12 urte baino gehiagoko nerabeei eta 6-11 urte bitarteko

haurrentzat gomendatuta dago. Forma farmazeutikoa dupilumab 300 mg dituen injektagarria izango da, baina bi mota ezberdin egongo dira: luma eta xiringa. Xiringa batez ere haurretan erabiliko da, pazienteak berak ezingo baitu bere burua ziztatu. Lumaren erabilera helduei zuzendua egongo da, larruazalean presioa eginez norberak bere buruari ziztatzeko aukera ematen baitu. Ziztada hauek egiteko lekurik aproposenak sabelaldea, izterrak eta besoen barneko aldeak izango dira, beti ere zonalde hauek ziztada bakoitzean txandakatuz. Posologiari dagokionez, 2. taulan agertzen den bezala, administratu beharreko kantitatea adinaren eta pisuaren arabera izango da (33):

**2.taula: adinaren eta pisuaren arabera dupilumab farmako dosia (33)**

ADINA	PISUA	Hasierako dosia	Hurrengo dosia
6-11 urte	15-60kg	300 mg injekzioa 1. egunean	300 mg (4astetik behin)
		300 mg injekzioa 15. egunean	
12-17 urte	>60 kg	300 mg-ko 2 injekzio	300 mg (2 astetik behin)
	< 60 kg	400 mg (200 mg-ko 2 injekzio)	200 mg (2 astetik behin)
	>60 kg	600 mg (300 mg-ko 2 injekzio)	300 mg (2 astetik behin)
heldua	>60 kg	600 mg (300 mg-ko 2 injekzio)	300 mg (2 astetik behin)

Hurrengo antigorputzarekin jarraitu aurretik, esan beharra dago gaur egun Espainia mailan dupilumaba dela komertzializatua dagoen antigorputz bakarra, beraz, hemendik aurrera aztertuko diren antigorputzak garapen edo fase preklinikoan egongo dira eta ez dira komertzializatuak egongo (1).

Tralokinumab aztertu beharreko hurrengo antigorputza izango da. Aurrekoa bezala, hau ere antigorputz monoklonal bat da eta bere ekintza mekanismoa IL-13 oinarrituta dago, interleukina hau modu hautakor batean neutralizatzen baitu. IL-13aren bi errezeptoreak inhibitzeaz arduratzen da, interleukina mota honen aktibitatea gutxituz. Beherakada hori DA pazienteetan oso onuragarria izango da, paziente hauen organismoan interleukina horren gehiegizko kantitatea metatzen baita. Egindako itsu bikoitzeko entsegu kliniko batean, DA moderatu eta larridun 204 paziente aztertu ziren, horietako batzuei plazeboa eta beste batzuei 2 astetik behin 300 mg tralokinumab administratuz. Lortutako datuen arabera, tralokinumabaren emaitzek plazeboaren emaitzekin alderatuz EASI balioaren hobekuntza nabarmen bat erakutsi zuten, zehazki 12 asteetara EASlaren balioa % 50era jaitea lortu baitzen. Gainera, nasofaringitisa eta zefalea bezalako eragin desiragaitzak baino ez zituen

eragin. Hala ere, gaur egun dauden emaitzak eta entseguak ez dira oraindik nahikoak farmako hau komertzializatu ahal izateko. Lebrikizumaba ere antzeko ekintza mekanismoa duen antigorputz monoklonala da, honek ere IL-13 modu selektibo batean inhibitzen baitu. Tralokinumabak bezala, plazeboarekin alderatuz EASI balorea % 72an jaitea lortzen duela frogatu da. Horrez gain, beste entsegu kliniko batean, hidrokortisona erabiltzen zuten pazienteak 4 talde ezberdinetan banatu zituzten; hasiera batean talde guztiei hidrokortisona topikoa 2 astez aplikatu ondoren, lehenengo taldeari lebrikizumab 125 mg aplikatu zitzaion egunero 4 asteetan zehar, 2. taldeari 125 mg-ko dosi bakarra, 3. taldeari 250 mg-ko dosi bakarra eta azken taldeari plazeboa. Emaitzei erreparatuz, 4 asteetan zehar 125 mg-ko dosia jasotako pazienteek EASI balorearen hobekuntza esanguratsu bat erakutsi zuten plazeboa jaso zutenekin alderatuz. Hori gutxi balitz SCORAD balioa % 50ean jaitea lortu zuen eta azaldutako eragin desiragaitzak nahiko arinak izan ziren. Hala ere, tralokinumabarekin gertatzen den bezala, datu hauek oraindik ez dira nahikoak eta entsegu eta ikerketa gehiagoren beharra dago bere eraginkortasuna guztiz frogatua gelditzeko (1, 27).

Sarreran aipatu bezala, pruritoak IL-31rekin erlazio zuzena duela egiaztatu da. Interleukina mota honi zitokina pruritogeniko ere deitzen zaio eta oso kantitate handitan agertzen da DA pairatzen duten pazienteen maila seriko nahiz tisularrean. Horrez gain, IL-31 azkurarekin erlazonatutako hainbat neurona sentorialekin erlazio zuzena duela frogatu da, zitokina proinflamatorio eta immunomodulatzaile bezala jardunez. Guzti honengatik IL-31 DArein aurkako tratamendurako molekula garrantzitsuenetako bat bilakatu da, bere funtzioak inhibitu eta gutxitzea lortzen den farmako bat diseinatuz gero, DArein sintoma nagusienetako bat ezabatzea edo gutxitzea lortuko baita. Tratamendu eraginkor bat aurkitzeko ibilbidean, nemolizumab izeneko antigorputz monoklonala diseinatu zen. Antigorputz hau IL-31aren errezeptorera lotzen da, zitokina hau inhibituz. Errezeptore hau hainbat zeluletan aurkitzen da, keratinozito, mastozito, makrofago eta basofiloetan, besteak beste. Errezeptore honen inhibizioaren ondorioz, aurretik aipatutako zelula horien funtzioa aldatuta agertuko da hantura prozesuak zein azkura gutxituz edo desagerraraziz. Bigarren faseko ikerketa batean, nemolizumaben eraginkortasuna eta segurtasuna ebaluatu zen. Horretarako, 4 astetik behin 0,1, 0,5 eta 2 mg/kg-ko nemolizumaben dosiak erabili ziren eta baita plazeboa ere. 12 aste igaro ondoren, tratamendua jarraitu zuten pazienteetan azkura % 60an gutxitu zen. Horrez gain tratamendua hasi zeneko astetik, azkuraren eskala analogikoaren (gaztelera *escala visual analógica del picor* edo EVA) jaitiera nabarmen bat eman zen, baita SCORAD balioarena ere. Beste entsegu kliniko batean, 10, 30 eta 90 mg-ko nemolizumab dosiak injektatu ziren eta plazeboa jarri zieten pazienteen datuekin alderatu ziren. Gainera, antigorputza zein plazeboa eman zitzaien pazientei kortikoide topikoak ere aplikatu zitzaizkien. Lehenengo astetik, plazeboarekin konparatuz, 30 mg antigorputz eman zitzaien pazienteetan

pruritoaren hobekuntza esanguratsu bat ikusi zen, baita EASI balioaren hobekuntza bat ere. Horrez gain, nemolizumab eta kortikoide topikoak eman zitzaizkien kasuan, kortikoide topiko hauen erabilera % 30 gutxitzea lortu zen (34).

Entsegu kliniko eta ikerketa hauek antigorputz honek azkuraren aurka duen eraginkortasuna agerian jartzen dute. Gainera, datuei erreparatuz, lehenengo injekziotik onurak ikusten direla frogatu da, hau da, tratamenduak lehenengo administraziotik eraginkortasuna erakusten duela. Orokorrean, segurtasun aldetik segurua den farmako bezala kontsideratzen da, plazeboarekin alderatuz eragin desiragaitz gutxi erakusten baititu. Ager daitezkeen eragin desiragaitz sarrienak kreatina kinasaren alterazioa, infekzio ez dermatologikoak, gastroenteritisa eta injekzioa eman den zonaldeko erreakzioa izango dira (34).

Fezakinumaba IL-22ren aurka espezifikoki jarduten duen antigorputza da. Interleukina mota honek larruazalaren hesi funtzioa gutxitzeaz gain, keratinizazioan parte hartzen duten filagrina bezalako proteinak inhibitzen ditu, larruazalera patogeno ezberdinak sartzea erraztuz. Bere eraginkortasuna frogatu ahal izateko, itsu bikoitzeko entsegu batean, plazeboak eta antigorputzak jasotako pazienteen emaitzen arteko ezberdintasunak ebaluatu ziren. Horretarako, DA moderatu-larria zuten 60 pazienteri 2 astetik behin 300 mg fezakinumab administratu zitzaien eta plazeboa hartu zutenekin konparatu ziren. Konparaketa horretan, plazeboa hartu zutenen SCORAD balioa, antigorputza hartu zutenen SCORAD balioa baino askoz ere gutxiago jaitsi zela ikusi zen (10, 34).

Mepolizumaba IL-5 blokeatzeaz arduratzen den antigorputz monoklonala da. Interleukina honen funtzio nagusienetako bat eosinofiloen aktibitatea kontrolatzea da. DA duten pazienteetan eosinofiloen kantitatea gehiegizkoa denez, anti-IL-5 motako farmako baten diseinua egokia izan liteke gaixotasunaren tratamenduan, interleukina honen blokeoak eosinofiloen aktibitate eta sorkuntza geldiarazteko edo gutxiarazteko aukera emango baitu (34).

Tezepelumaba linfopoietina estromal timikoaren (ingeleraz *Thymic Stromal Lymphopoietin* edo TSLP) aurka jarduten duen lehenengo antigorputza da. TSLP zitokina epitelial bat da eta erreakzio alergikoetan nahiz DAn paper garrantzitsua izan dezakeela uste da, horrelako patologiak izaten dituzten pazienteen larruazalean TSLP maila oso altuak ikusi izan baitira. Oraindik guztiz argi ez dagoen arren, zitokina honek epidermisaren eta berezko erantzun zein hartutako erantzun immunearen arteko erlazioan eragin handia duela uste da. Beraz, molekula honen inhibizioa lortuz, aurretik aipatutako erlazioa haustea lortuko litzateke, sistema immunearen gehiegizko erantzuna eragotziz. Hala ere, egindako entsegu kliniko ezberdinen arabera, antigorputzarekin lortutako eta plazeboarekin lortutako emaitzak nahiko antzekoak izan zirenez, gehiago ikertu beharko da terapeutikan erabili ahal izateko (27, 35).

Ustekinumabarekin ere antzekoa gertatzen da. Antigorputz hau IL-12ren eta IL-23ren p40 azpiunitatera lotzean, bi zitokina hauen inhibizioa eragiten du. Gaur egun egindako ikerketen arabera, plazeboarekin alderatuz datu oso esanguratsuak lortu ez direnez, ikertzen jarraitzea beharrezkoa da, batez ere ustekinumabaren dosiaren inguruan, hori izan baitaiteke antigorputz hau eraginkorra izatearen gakoa (34).

Secukinumabaren inguruan ere oraindik asko ikertu behar den arren, anti-IL-17 aktibitatea duela uste da. Argitaratuta dagoen kasu kliniko baten arabera, DA pairatzen zuen eta hainbat tratamendu topiko nahiz sistemikori erresistentea zen heldu bati 300 mg secukinumab hainbat asteetan zehar administratu zitzaizkion. 16. asteko datuak aztertuz, SCORAD balioan beharakada nabarmen bat ikusi zen, hasiera batean balioa 84,5ekoa izanik eta 16. astean balio hori 28,2ra jaitsiz (34).

Interleukinen aurka jarduten duten antigorputzekin amaitzeko, oraindik ere tratamendu hauen inguruan ikertzeko asko dagoen arren, emaitza positiboak ematen ari den terapia kontsidera daiteke. Dupilumaba merkaturatua dagoen bakarra izan arren, etorkizun hurbil batean tralokinumab, lebrizumab, nemolizumab eta fezakinumab bezalako antigorputzak ere merkaturatu egotea espero da (34).

### **3.3.2 Terapia zelularra**

Terapia zelularra, terapia biologikoarekin batera, etorkizunean DAren tratamenduetako bat bilakatuko da. Nahiz eta gaur egun oraindik terapia zelularra klinikan ezin erabili, egindako ikerketen arabera, emaitza oso positiboak erakusten ari den tratamendua da.

Terapia zelularren helburua zelula ezberdinak agente terapeutiko moduan erabiltzea izango da, zelula hauei esker hondatutako organo eta ehunak eraberritu edo birsortzeko aukera emanez.

Terapia zelularren barnean, zelula amak garrantzia handikoak izango dira. Zelula ama hauek desberdintzatu gabeko zelulak izaten dira eta beraien funtzio nagusiak zelulak eraberritzea eta mota ezberdineko zelula berriak eratzea dira. Mota ugari dauden arren, kasu honetan zelula ama mesenkimaletan oinarrituko gara. Zelula mota hauek zelula endotelialean desberdintzatzeko aukera dute. Gainera, lesioa dagoen lekura migratzeko gaitasuna ere badute. Horrez gain, geroz eta ebidentzia gehiago daude zelula ama mesenkimalen ekintza mekanismoak eragin antiinflamatorio eta immunomodulatzailerak dituela proposatzen dutenak.

Gizaki zein animaliekin egin diren ikerketen arabera, zelula hauek DA tratatzeko egokiak izan daitezkeela baieztatu da, T eta B zelula immuneak inhibitzeko, eragin antiinflamatorioa duten zitokinak askatzeko (IL-10) eta IL-4 nahiz IgE sorkuntza gutxitzeko duten gaitasunari esker. Hori gutxi balitz, Malagako Immunologia Kliniko eta Terapia Zelularreko Institutuko aditu talde

batek txakurretan egindako ikerketa baten arabera, zelula ama mesenkimal hauen erabilpenak DA pairatzen zuten txakurren artean pruritoaren hobekuntza nabarmen erakutsi zuen, zelula hauen eragin antiinflamatorioa agerian jarriz (36).

Terapia zelularraren barnean, Estatu Batuetan egindako ikerketa baten arabera, *Roseomonas mucosa* izeneko bakterioak DA pairatzen duten haurretan ekzema hobetzea lortu zuela frogatu da. Ikerketa experimental hau burutu ahal izateko, DA arin-moderatua zuten 3-16 urte bitarteko 20 haur hautatu ziren. Erabilitako bakterioa boluntario osasuntsuen larruazaletik isolatu zen, larruazal osasuntsuan agertzen den bakterioa baita. Aurretik aipatutako 20 umeetatik 15eri 4 asteetan zehar, astean bi aldizko maiztasunarekin, bakterio biziarekin egindako soluzio bat igurtzi zitzaien ekzema zuten zonaldeetan, bakterioaren dosia astero igoz. Geratzen ziren beste 5 haurrekin prozesu bera jarraitu zen baina kasu honetan asteak igaro ahala ez zen bakterioaren dosia igo. 4 asteak igaro ostean, haur guztietatik 17k ekzemadun zonaldeetan % 50eko hobekuntza lortu zutela ikusi zen. Ekzema agertu zen zonalde guztietan ikusi zen hobekuntza eta bakterioarekin tratatuak izan ziren haurren larruazalari erreparatuz, bakterioak larruazaleko hesi funtzioa, hezetasun maila eta alergenoen sarrera eragozteko gaitasuna areagotu zituen. Gainera, haur gehienetan kortikoide topikoen erabilera murrizteaz gain, azkura sentsazioa gutxitzea lortu zuten, baita bizi kalitatea hobetzea ere. Hobekuntza hauek tratamendua amaitu eta 8 hilabetera arte iraun zuten, *R. mucosaren* zepa biziak hilabete guzti horietan pazienteen larruazalean bizirik irautea lortu baitzuten. Horrez gain, bakterio hau hainbat lipido sintetizatzeaz arduratzen denez, oreka hidrolipidikoa hobetzea lortu zen baita *S.aureusen* kolonizazioa murriztea ere. Hala eta guztiz ere, oraindik beste hainbat segurtasun ikerketa nahiz plazeboarekin konparaketak egin beharko dira aukera hau klinikan erabili ahal izateko (37).

### **3.2.3 Molekula txikietan oinarritutako terapia**

Molekula txikietan oinarritutako tratamenduari dagokionez, hauek ere ikerketa fasean dauden arren, emaitza positiboak erakusten ari dira. Tratamendu mota hau ondo ulertu ahal izateko, nahitaezkoa izango da JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) bideak zertarako balio duen jakitea. Bide hau molekula proinflamatorio gehienek erabiltzen dutena izanik, berebiziko garrantzia izango du DAN.

Bide hau zelula kanpotik iritsitako seinale kimikoen informazioa transmititzeaz arduratzen da. Transmisio horrek transkripzio genikoan aldaketak eragiten ditu, erantzun zelular ezberdin bat sortuz, beraz, immunitate zein zatiketa zelularra bezalako prozesuetan parte hartzen duela esan daiteke. Bide hau Janus kinasa izeneko tirosinkinasek (JAK1, JAK2, JAK3 eta TYK2) eta STAT izeneko proteinek osatzen dute. DA pairatzen dutenen kasuan, bide honek erantzun immunea areagotzen du, IgE, mastozitoen, zelula proinflamatorioen nahiz eosinofiloen

funtzioa areagotuz. Bide hau blokeatuz gero, aurretik aipatutako hantura prozesuak blokeatuko dira, ez baita hantura eragiten duen seinale zelularra transmitituko eta beraz, zelula horrek ez baititu hanturak eragiten dituen aldaketa genikoak pairatuko. Guzti hau kontuan hartuz, interesgarria izan daiteke bide hau inhibitzeaz arduratzen diren farmakoak diseinatzea (38).

Abrocitiniba DA moderatu-larrian eraginkorra eta segurua izan daitekeela uste da. JAK1 modu selektiboan inhibitzeaz arduratzen da eta bere eraginkortasuna hainbat ikerketetan aztertua izan da. 3.fasean dagoen entsegu kliniko batean, 391 heldu eta nerabe hautatu zituzten 3 talde ezberdinetan banatuz: talde bati 200 mg abrocitinib eman zitzaizkion, bigarren taldeari 100 mg eta hirugarren taldeari plazeboa. Ikerketa honek 12 asteko iraupena izan zuen eta amaierako datuak ikusiz, pazienteen % 63ak EASI balioa % 75era jaistea lortu zuela ikusi zen (39).

Upadacitiniba artritis erreumatoidea tratatzeko farmako bezala komertzializatuta dago. Bere funtzioa JAK1 inhibitzea denez, DAN erabilgarri izan daitekeen aztertzen ari dira. Egindako ikerketen arabera, farmako honek pruritoa nahiz EASI balioa jaistea lortu zuela egiaztatu zen (38).

Baricitinib zein Gusacitinibek JAK1 eta JAK2 antagonistak izanik, aukera egokiak izan daitezke DAREN tratamenduan erabili ahal izateko. Biak aho bidez administratuak izateko formulatuak daude. Baricitinibaren kasuan, hainbat ikerketen arabera, molekula honek 16 asteren ostean DAREN larritasun maila gutxitzea lortu zuen. Horrez gain, azkura tratamendua hasi bezain laister gutxitzea lortu zen. Lortutako emaitza egokiei esker, komertzializatuta dagoen farmakoa da. Gusacitinibaren kasuan, azkuraren hobekuntza 4 asteetara behatu zen eta pazienteen Th-2 nahiz Th-22 mailak jaistea lortu zen, EASI balorearen hobekuntza nabarmen bat eraginez (40, 41).

Delgocitiniba aipatu beharreko beste molekula garrantzitsu bat da. JAK1, JAK2 eta JAK3 inhibitzeaz arduratzen da eta ikerketetan lortu dituen emaitza onei eta bere eraginkortasunari esker, Japonian merkaturatzea lortu da. Merkaturatu den produktuak Corectim® izena du, DA tratatzeko erabiltzen da eta delgocitinib % 0,5eko kontzentrazioa duen krema topiko bezala formulatu da (42).



## 4. ONDORIOAK

Eskuragarri daukagun literatura zientifikoak argi erakusten du azken urteetan aurrerapauso handiak eman direla DAren tratamenduan, baina oraindik asko dagoela egiteko. Hala ere, itxaropena dago, aurretik aipatutako emaitzetan erantzun positibo eta interesgarriak atera direlako.

Nahiz eta gaur egun oraindik ere kortikoide topikoak gaixotasun honentzat lehen aukerako tratamendua izan, terapia biologikoak garrantzi handia hartzen ari dela ikusi da, etorkizun batean lehen aukerako tratamendua bilaka daitekeela dirudielarik. Kortikoideekin alderatuz, ez dute larruazalaren atrofiarik eragiten ezta tratamendu luzeen ostean eraginkortasuna galtzen ere. Hala eta guztiz, terapia biologikoen desabantaila nagusienetako bat tratamenduaren kostua izan daiteke, antigorputzak erabiltzen dituzten tratamenduen prezioa oso altua izaten baita.

Terapia zelularrean lortutako emaitzak ere oso itxaropentsuak izanik, etorkizunean haurrentzat lehenengo lerroko tratamendua izan daitekeela uste da. Zeluletan oinarritutako terapia honek, kortikoideekin eman daitekeen xurgapen sistemikoa saihesteaz gain, norberaren zelula amak erabiltzeko aukera ematen du. Hala ere, tratamendu honek erantzun immune desegokiak nahiz minbiziak sor ditzakeela ikusi denez, arazo hauek eta tratamenduaren kostuek bere erabilera mugatzen dute.

Hala eta guztiz ere, oraindik ez da gaixotasuna guztiz desagerrarazten duen tratamendu eraginkorrik aurkitu, aipatutako denak, sintomatologia tratatzeko baino ez dira. Beraz, etorkizuneko erronkarik garrantzitsuena DA guztiz sendatzen duen tratamendu eraginkor bat aurkitzea izango da. Tratamendu eraginkor hau aurkitu ahal izateko, beharrezkoa izango da etiopatogenia ondo ezagutzeaz gain, gaixotasuna eragiten duten faktore bakoitza ondo aztertu eta ulertzea.

Horrez gain, farmazialariek ere paper garrantzitsua izango dute gaixotasun honen nondik norakoak azaltzeko orduan, beraiek izango baitira pazienteei aholkuak ematen jardungo dutenak. Beraz, beharrezkoa izango da farmazeutikoek gaixotasun hau ondo ezagutzea eta bera tratatzeko erabili behar diren produktu eta aplikazioen inguruan azalpen eta aholku onak ematen jakitea.

## 5.BIBLIOGRAFIA

1. Armario-Hita JC, Galán-Gutierrez M, Carrascosa-Carrillo JM. Dermatitis atópica. Más dermatología. 2021;34:5-13.
2. Salvador Martínez A, Esquisabel Alegría A. Dermofarmazia. Osasuna kanpoaldetik zaintzea. Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatearen Argitalpen Zerbitzua; 2016.
3. Vargas SL, Picado EN, Padilla GC. Actualización en dermatitis atópica. Revista Médica Sinergia. 2020;5(11):4.
4. Conoce la DA [Internet]. Asociación de Afectados por la Dermatitis Atópica; 2022 [konsultatua 2022ko Martxoaren 26an]. Eskuragarri: <https://www.asociacionafectadosdermatitisaopica.com/que-es-la-da/>.
5. Ricardo Orayne Ekatherina, Rodriguez Maria Beatriz, Hernández Miriela, Alonso Maritza. Aspecto de interés sobre dermatitis atópica, su diagnóstico y tratamiento. Medicina Electrónica. 2019;41(2).
6. Dermatitis atópica [Internet]. Asociación Española de Pediatría; 2019 [konsultatua 2022ko Martxoaren 24an]. Eskuragarri: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11\\_dermatitis\\_atopica.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11_dermatitis_atopica.pdf).
7. Dermatitis atópica [Internet]. SEICAP; 2022 [konsultatua 2022ko Martxoaren 26an]. Eskuragarri: [https://pacientes.seicap.es/es/dermatitis-at%C3%B3pica\\_23886](https://pacientes.seicap.es/es/dermatitis-at%C3%B3pica_23886).
8. Dermatitis atópica [Internet]. Farmacéuticos: Consejo General de Colegios Farmacéuticos; 2017 [konsultatua 2022ko Marxoaren 31an]. Eskuragarri: <https://www.farmacuticos.com/tu-farmacutico-informa/consejos-de-salud/dermatitis-atopica/>.
9. Un problema de barrera cutánea [Internet]. Farmacia Fátima; 2015 [konsultatua 2022ko Apiriliaren 2an]. Eskuragarri: <https://farmaciafatima.es/dermatitis-atopica/que-es-el-eccema-atopico-barrera-cutanea/>.
10. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2020;111(3):205-21.
11. Dermatitis atópica [Internet]. Pediatría integral; 2012 [konsultatua 2022ko Martxoaren 24 an]. Eskuragarri: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-04/dermatitis-atopica/>.
12. Prurigo infantil. EcuRed. 2020. [konsultatua 2022ko Apiriliaren 4an].Eskuragarri: [https://www.ecured.cu/Prurigo\\_infantil](https://www.ecured.cu/Prurigo_infantil)
13. Eczema xerótico: piel seca [Internet]. Ducray [konsultatua 2022ko Martxoaren 22an]. Eskuragarri: <https://www.ducray.com/es-es/eczema/piel-seca>.
14. Pérez-Cotapos S ML, Zegpi T MS, Santa María, M. Luisa Sáenz De. Dermatitis atópica. Rev Med Clin Condes. 2011;22(2).

15. Vitamina d para tratar la dermatitis atópica [Internet]. Vitamina D es D'vida; 2018 [konsultatua 2022ko Apirilaren 8an]. Eskuragarri: <https://www.vitaminadvida.cl/vitamina-d-para-tratar-la-dermatitis-atopica/>.
16. Garrote A, Bonet R. Edades en la dermatitis atópica. Farmacia Profesional. 2017 /01/01;31(1):28-31.
17. Corticoides tópicos [Internet]. Academia Española de Dermatología y Venereología; 2020 [konsultatua 2022ko Martxoaren 30an]. Eskuragarri: <https://fundacionpielsana.es/wikiderma/corticoides-topicos>.
18. Roser Vives Vilagut, Montserrat Gasol Boncompte, Manuel Carrascosa Carrillo. Dermatitis atópica: ¿cómo tratarla? Butlletí d'informació terapèutica. 2020;31(1).
19. Albarrán-Planelles C, Jiménez-Gallo D, Linares-Barrios M, Martínez-Rodríguez A. Vendajes húmedos: nuestra experiencia. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(3):e18-21.
20. Pimecrolimus [Internet]. Vademecum; 2015 [konsultatua 2022ko Martxoaren 28an]. Eskuragarri: <https://www.vademecum.es/principios-activos-pimecrolimus-d11ah02-es>.
21. Tacrolimus [Internet]. Asociación Española de Pediatría; 2021 [konsultatua 2022ko Martxoaren 29an]. Eskuragarri: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/tacrolimus>.
22. García Corzo Jorge Raúl. Evaluación y manejo pediátrico. Bogotá: Ediciones UIS; 2021.
23. Inhibidores de la calcineurina [Internet]. Academia Española de Dermatología y Venereología; 2016 [konsultatua 2022ko Martxoaren 27an]. Eskuragarri: <https://fundacionpielsana.es/wikiderma/inhibidores-de-la-calcineurina-tacrolimus-y-pimecrolimus>.
24. Crisaborola tópica [Internet]. Medline Plus; 2020 [konsultatua 2022ko Martxoaren 26an]. Eskuragarri: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a617019-es.html>.
25. Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X, Riera-Monroig J, Iranzo P. FR-Después de décadas sin novedades, nuevos fármacos prometen revolucionar el tratamiento de la dermatitis atópica. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2018;109(5):443-4.
26. Dermatitis atópica niños: cuidado en casa [Internet]. MedlinePlus; 2020 [konsultatua 2022ko Martxoaren 25ean]. Eskuragarri: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000939.htm>.
27. Torres SO, Baldrich ES, Zamora NP, Grande AS, Juncosa ES, Sugrañes DC. Agentes biológicos aprobados y en desarrollo clínico para el tratamiento de la dermatitis atópica. El Farmacéutico. Hospitales. 2020(217):10-20.
28. El dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica. Pediatric Dermatology. 2021 November 1;38(6):e43-4.
29. 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. 2016-12-15;375(24):2335-48.

30. 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. *Lancet*. 2017. ;389(10086):2287-2303
31. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz J, Reguiai Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019 ;81(1):143-51.
32. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica [Internet]. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2020 [kantsultatua 2022ko Martxoaren 26an]. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x85293>.
33. Ficha técnica Dupixent 300mg solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2017 [kantsultatua 2022ko Martxoaren 25ean]. Eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT\\_1171229006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html).
34. Serra-Baldrich E, Santamaría-Babí LF, Francisco Silvestre J. Nemolizumab: un innovador tratamiento biológico para el control de la interleuquina 31 (IL-31) clave en la dermatitis atópica y el prurigo nodular. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021 (in press).
35. Luis Fang, Beatriz Martínez, Javier Marrugo. Linfopoyetina estromal tímica y su relación con las enfermedades alérgicas. *Ciencia y Salud Virtual*. 2015;7 (1):59-70.
36. Antonio J. Villatoro Jiménez, Fernando Fariñas Guerrero. Células madre mesenquimales como nueva terapia en dermatología: conceptos básicos. *Clindervet: Revista clínica de dermatología veterinaria*. 2021;9:8-28.
37. Una terapia experimental mejora el eccema en los niños [Internet]. Infosalus; 2020 [kantsultatua 2022ko Martxoaren 24an]. Eskuragarri: <https://www.infosalus.com/farmacia/noticia-terapia-experimental-mejora-eccema-ninos-20200910081053.html>.
38. García-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 2: aplicaciones en psoriasis, dermatitis atópica y otras dermatosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021;112(7):586-600.
39. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *Archives of dermatology (1960)*. 2020;156(8):863-73.
40. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019 April 1,;80(4):913,921.e9.
41. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Song T, Kim H, Zammit D, Toker S, et al. 559 ASN002 a dual oral inhibitor of JAK/SYK signaling improves clinical outcomes and associated cutaneous inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):S95.

42. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 April 1,;82(4):823-31.