

Guía Argentina de práctica clínica orientada a la terapéutica de niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica.

Sociedades intervinientes:

Sociedad Argentina de Dermatología (SAD)

Asociación Argentina de Asma Alergia e Inmunología Clínica (AAAAeIC)

Coordinación general:

Angles María Valeria

Panel de consenso (por orden alfabético)

Autores y filiaciones:

Abad, María Eugenia

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Médica de planta del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán de Buenos Aires. Médica de planta del Servicio de Dermatología del Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Angles, María Valeria

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Jefa de Sección Dermatología Infantojuvenil. Coordinadora del grupo de trabajo de Dermatitis atópica de la SAD. Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Bassotti, Adriana

Dermatóloga. Ex Jefa del Servicio de Dermatología Hospital Español. Ex médica de planta del Hospital Lagomaggiore, Mendoza.

Boggio, Paula

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Médica asociada a la Sección Dermatología Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Buján, María Marta

Pediatra. Dermatóloga Pediatra. Médica de planta del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

Cannavó, Alicia

Dermatóloga. Médica de planta y jefa de la Sección Dermatitis de Contacto del Servicio de Dermatología del Hospital de Clínicas de Buenos Aires.

Castro, Carla

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Jefa de Sección Dermatología pediátrica. Hospital Universitario Austral. Coordinadora de la Unidad de DA del Hospital Austral, Pilar, Buenos Aires

Gattolin, Gabriel

Alergólogo e Inmunólogo. Ex-presidente de la AAAeIC. Subcoordinador del Comité de Biológicos de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Profesor adjunto de Medicina Interna I, Facultad de Medicina. Hospital Italiano de Rosario.

Giovo, Mariel

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Ex jefa del Servicio de Dermatología del Hospital de Niños de Córdoba.

Greco, María Fernanda

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Jefa de la Sección Dermatología Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Británico de Buenos Aires.

Grees, Susana

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Directora de la Carrera de especialistas en Dermatología Pediátrica de la UBA. Ex jefa del Servicio de Dermatología del Hospital de Niños Pedro Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

La Forgia, Marta

Dermatóloga. Alergóloga e Inmunóloga. Ex jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Gral. de Agudos Dr. J.M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Larralde, Margarita

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Profesora titular de Dermatología de la UBA. Directora de la Carrera de especialistas en Dermatología Pediátrica de la UBA. Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán de Buenos Aires.

Luna, Paula Carolina

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Médica de planta del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán de Buenos Aires. Coordinadora de la beca de Enfermedades Inflamatorias del Hospital Alemán de Buenos Aires.

Maccario, María Fernanda

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Jefa del Servicio de Dermatología pediátrica del Hospital de Niños V. J. Vilela de Rosario.

Manzur, Graciela

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital de Clínicas de Buenos Aires.

Parisi, Claudio Alberto Salvador

Pediatra. Alergólogo. Jefe de las Secciones de Alergia de adultos y niños de los Departamentos de Clínica médica y Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Perrotat, Leandro

Dermatólogo. Médico de Planta Servicio de Dermatología Sanatorio Allende de Córdoba

Santos Muñoz, Andrea

Dermatóloga. Dermatóloga Pediatra. Médica de planta del Hospital Alemán de Buenos Aires.

Zwiener, Ricardo Darío

Médico Clínico, Alergólogo e Inmunólogo. Médico de planta del Servicio de Alergia e Inmunología Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires.

Coordinación metodológica:

Latorraca Mariana

Revisores de redacción y estilo:

Dra. Paula Boggio, Dr. Claudio Alberto Salvador Parisi

Revisión externa:

Dr. Fernando Valenzuela

Dermatólogo. Profesor titular de Dermatología en la Universidad de Chile. Miembro del *International Eczema Council*.

¿Cómo citar esta GPC?:

Guía Argentina de práctica clínica orientada a la terapéutica de niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica. Buenos Aires, Argentina. 2024. Sociedad Argentina de Dermatología (SAD) – Asociación Argentina de Asma, Alergia e Inmunología Clínica (AAAAeIC).

Proceso de actualización:

Por los rápidos avances que se dan en el campo terapéutico de la dermatitis atópica, esta guía será actualizada **cada 3 años**.

ÍNDICE: (Los números de página se ajustarán al formato)

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

1. INTRODUCCIÓN
 - a. FUNDAMENTACIÓN
 - b. ALCANCE Y OBJETIVOS
 - c. POBLACIÓN
 - d. MARCO METODOLÓGICO
 - i. EQUIPO ELABORADOR
 - ii. FORMULACIÓN Y PRIORIZACIÓN DE PREGUNTAS PICO
 - iii. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA
 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA
 2. EXTRACCIÓN DE ANÁLISIS Y DATOS
 3. ELABORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES
2. RECOMENDACIONES
 - a. LISTADO DE RECOMENDACIONES
 - b. GRÁFICOS DE ESCALONAMIENTO TERAPÉUTICO
3. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD Y ESTRATEGIAS DE ESCALONAMIENTO TERAPÉUTICO
 - a. CLASIFICACIÓN DE LA DA SEGÚN LOS DIFERENTES SCORES
 - b. HERRAMIENTAS PARA MEDIR EL CONTROL DE LA DA
 - c. ESTRATEGIAS PARA ESCALAR EL TRATAMIENTO EN DA O DECIDIR OPTIMIZACIÓN O CAMBIO DE TRATAMIENTO
 - i. TREAT TO TARGET
 - ii. ACTIVIDAD MÍNIMA DE ENFERMEDAD EN DA
4. FUNDAMENTOS Y VALORACIONES QUE SUSTENTAN LAS RECOMENDACIONES
 - a. BAÑO Y EMOLIENTES
 - b. TRATAMIENTOS TÓPICOS
 - c. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS CLÁSICOS
 - d. NUEVOS TRATAMIENTOS: BIOLÓGICOS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS
 - i. TRATAMIENTOS EN DESARROLLO O EN VÍAS DE APROBACIÓN
5. FORTALEZAS Y LIMITACIONES
6. ANEXOS METODOLÓGICOS

- a. VALORACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES
 - b. METODOLOGÍA
 - c. RESUMEN DE EVIDENCIA
 - d. TABLAS SoF
 - e. PREFERENCIAS DE PACIENTES
 - f. ESTRATEGIAS Y ACTIVIDADES DE DIVULGACIÓN E IMPLEMENTACIÓN
7. BIBLIOGRAFÍA

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

Tabla 1: Abreviaturas

AAAeIC	Asociación Argentina de Asma, Alergia e Inmunología Clínica
ADCT	<i>Atopic Dermatitis Control Tool</i>
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica
AZA	Azatioprina
BNF	<i>British National Formulary</i>
CDQI	<i>Children Dermatology Life Quality Index</i>
CT	Corticoides tópicos
CTs	Corticoides sistémicos
CsA	Ciclosporina A
DA	Dermatitis atópica
DC	Dermatitis de contacto
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
ECA	Ensayo clínico aleatorio
Etd	<i>Evidence to decision</i>
GPC	Guía de práctica clínica

GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety Depression Scale</i>
IFD4	Inhibidores de la fosfodiesterasa 4
IGA	<i>Investigators' Global Assessment</i>
ITC	Inhibidores tópicos de la calcineurina
IL	Interleuquina
JAKi	Inhibidor de <i>Janus kinasa</i>
MDA	<i>Minimal Disease Activity</i> (Actividad mínima de enfermedad)
MMF	Mofetil micofenolato
MTX	Metotrexate
NRS	Numerical Rating Scale
PEDs	Prescriptions Emollient Devices
PICO	Paciente (Población), Intervención, Comparación, <i>Outcome</i> (Resultado/Desenlace).
POEM	<i>Patient Oriented Eczema Measure</i>
RECAP	<i>Recap of atopic eczema</i>
RS-MA	Revisiones sistemáticas-Metaanálisis
SAD	Sociedad Argentina de Dermatología
SC	Subcutánea
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SoF	<i>Summary of findings</i>
Syndets	<i>Synthetic Detergent</i>
TA	Tensión arterial
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TPMT	Tiopurina Metiltransferasa
T2T	<i>Treat to target</i>

UVA	Radiación Ultravioleta tipo A
PC	Preguntas clínicas
PUVA	Fototerapia UVA + psoraleno
UVBnb	Radiación Ultravioleta tipo B de banda angosta (<i>narrow band</i>)
VAS	Escala visual análoga de prurito

Tabla 2: Definiciones (por orden alfabético)

ADCT	<i>Atopic Dermatitis Control Tool:</i> herramienta para medir control de enfermedad. Si el valor de la escala es < 6 significa control y > 6 falta de control de la DA.
Brote o exacerbación	Empeoramiento repentino de los signos y síntomas de la DA que requiere intervención terapéutica.
CDLQI	<i>Children Dermatology Life Quality Index:</i> cuestionario de calidad de vida para niños. Se utiliza en pacientes de 4 a 16 años.
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index:</i> cuestionario de calidad de vida para adultos. Score mínimo 0 y máximo 30 puntos.
EASI	Escala de severidad que permite evaluar la extensión de la enfermedad en 4 sitios del cuerpo (cabeza/cuello, tronco, extremidades superiores e inferiores). Se miden 4 signos clínicos: eritema, induración/papulación,

	escoriación y liquenificación. Score mínimo 0 y máximo 72 puntos.
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale:</i> score de 0 a 42 puntos (21 puntos para ansiedad y 21 para depresión).
IDQOL	<i>Infant Dermatology Quality Of Life:</i> cuestionario de calidad de vida para niños menores de 4 años (contestado por el cuidador).
IGA o vIGA	<i>Validated Investigators' Global Assessment</i> (Impresión global del Investigador): describe la morfología global de las lesiones en un punto cronológico determinado. Se les otorga un puntaje del 0 al 4 (0: clara; 1: casi clara; 2: leve; 3: moderado y 4: grave).
NRS	<i>Numerical Rating Scale:</i> escala numérica que mide el prurito en una escala de 0 a 10 puntos, donde 0 corresponde a ausencia de prurito y 10 es el máximo picor. Se aplica de la misma manera para evaluar alteraciones del sueño.
POEM	<i>Patient Oriented Eczema Measure:</i> score de 0 a 28 puntos.
PtGA	<i>Patient Global Assessment:</i> es similar al IGA, pero realizado por el paciente. Se le otorga un puntaje del 0 al 4 (0: clara; 1: casi clara; 2: leve; 3: moderado y 4: severo).

RECAP	Instrumento de 7 ítems que permite objetivar el control de enfermedad desde la perspectiva del paciente.
SCORAD	Es la puntuación de la gravedad de la DA que incluye la evaluación de las áreas afectadas, la intensidad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Clasifica a la DA en: leve >25, moderada 25-50, y grave >50.
Severidad o gravedad	Si bien el término correcto en español es gravedad, en esta guía se ha utilizado en forma indistinta los términos de gravedad y severidad (esta última referida a su traducción anglo-americana) <i>Morube y col. 2007.</i>
Syndet (<i>synthetic detergent</i>)	Dermolimpiador sin jabón.
Tratamiento de mantenimiento o proactivo	Tratamiento local que se realiza luego del brote agudo para mantener la mejoría alcanzada y prevenir las exacerbaciones.
Tratamiento reactivo	Tratamiento local que se realiza durante el brote agudo con el fin de mejorarlo rápidamente.
VAS	<p>Escala visual análoga, en la que cada cara se corresponde con un número de 0 al 10, donde 0 es ausencia de prurito y 10 el máximo picor.</p> <p>Se aplica de la misma manera para evaluar alteraciones del sueño.</p>

1. INTRODUCCIÓN

a. FUNDAMENTACIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica e inflamatoria de la piel que aparece característicamente en la infancia. En los casos leves tiende a mejorar en la adolescencia, pero en las formas severas puede persistir en la adultez e incluso debutar en este grupo de pacientes.

En nuestro país afecta del 5 al 9,7% de los niños (1)(2) y al 3% de los adultos (2)(3), aunque puede que la prevalencia sea aún mayor, debido al aumento en el diagnóstico de casos en los últimos años.

Si bien la mayoría de los pacientes presentan formas leves, del 30 al 40% presentan formas moderadas a severas, que suelen requerir un abordaje multidisciplinario y tratamiento sistémico.(2)(4)

Las lesiones cutáneas, el prurito y la alteración de la calidad del sueño deterioran notablemente la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

La carga de enfermedad suele ser multidimensional, incluyendo dificultades para un correcto diagnóstico, así como para el acceso a especialistas en dermatología o alergología equitativamente en todo el país, y a los tratamientos específicos (desde los más elementales como los emolientes hasta los más complejos y de alto costo).(5)

Es una enfermedad que conlleva una alta carga económica para los pacientes y sus familias, quienes asumen la mayor parte del costo de los tratamientos de base, que deben ser utilizados en todos los grados de severidad.

El tratamiento precoz y oportuno, que permita mantener la enfermedad bajo control, previene el desarrollo de comorbilidades, mejora notablemente la calidad de vida del paciente y su familia y disminuye costos, tanto para el paciente como para el sistema de salud.

El disponer de guías de práctica clínica locales, realizadas con robustez metodológica, permitirá a los profesionales de la salud tener más conocimiento sobre la enfermedad y tomar decisiones terapéuticas basadas en la evidencia científica.

También ayudará a los pacientes a acceder más fácilmente a los tratamientos que necesitan para mejorar su cuidado y calidad de vida.

b. ALCANCES Y OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia de las distintas intervenciones en el tratamiento de la DA.
- Unificar el abordaje de los pacientes con DA en todos los niveles de atención, desde el primer contacto hasta en hospitales de tercer nivel.

c. POBLACIÓN

Niños/as, adolescentes y adultos con DA, cualquiera sea su severidad.

Esta GPC no incluye recomendaciones sobre los siguientes aspectos:

- Fisiopatogenia, criterios diagnósticos de la enfermedad, diagnósticos diferenciales, scores de severidad, uso de probióticos y vitaminas, educación terapéutica, abordaje psicodermatológico, descolonización, uso de antibióticos y antihistamínicos, comorbilidades atópicas y no atópicas.
- Medicación (tópica o sistémica) no disponible aún en nuestro país.
- Drogas en desarrollo (sólo se enumeran a título informativo)
- Poblaciones especiales como mujeres embarazadas y en período de lactancia, personas inmunosuprimidas.

Usuarios de la guía de práctica clínica (GPC)

Esta GPC está dirigida a profesionales de la salud involucrados en el cuidado de niños/niñas, adolescentes y adultos con DA: dermatólogos, alergólogos, pediatras, clínicos y médicos generalistas.

d. MARCO METODOLÓGICO

Para la elaboración de la presente GPC se establecieron los alcances y objetivos, luego se elaboraron las preguntas clínicas relevantes, utilizando la estructura PICO: Paciente (Población), Intervención, Comparación, *Outcome* (Resultado/Desenlace).

Se conformó un panel de consenso, quienes firmaron una declaración de conflictos de intereses.

Las preguntas clínicas fueron priorizadas por el panel de consenso. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática (revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios primarios) en forma independiente, con período de búsqueda desde 2018 hasta 2023. La bibliografía seleccionada fue analizada con los criterios del sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Se elaboraron resúmenes de evidencias de los documentos seleccionados para cada pregunta clínica y tablas de síntesis de evidencia (tablas SoF -*Summary of Findings*, por sus siglas en inglés-), y se inició el proceso de redacción de las recomendaciones.

Se implementó el sistema GRADE para el análisis de cada recomendación en cuanto a: la calidad de la evidencia que la sustenta, el balance entre beneficios y riesgos, la aceptación de los pacientes y el impacto en los recursos. A través de esta evaluación quedó conformada la fuerza de las recomendaciones. Se consensuaron las recomendaciones con el panel de consenso.

El proceso se completó con la revisión externa por parte de un líder de opinión internacional.

i. Equipo elaborador

Estas guías fueron realizadas en forma conjunta con integrantes de la SAD y de la AAAAeIC.

Para el desarrollo de la guía se contó con el apoyo económico de los laboratorios Sanofi, Pfizer, Abbvie y Sidus; el que se destinó a cuestiones administrativas, sin que este aporte tuviese injerencia en el desarrollo de este documento.

Los especialistas que constituyen el grupo coordinador y el panel no recibieron retribución económica por su participación.

ii. Formulación y priorización de las preguntas PICO

Una vez establecidos los alcances y objetivos de la presente GPC se elaboró un listado tentativo de preguntas clínicas sobre los temas de interés a ser actualizados. Las preguntas clínicas constituyen la matriz metodológica, tanto para la búsqueda sistemática de evidencia como para su síntesis y la consiguiente elaboración de Tablas de Evidencia, las cuales ofrecen sustento a los expertos para la generación de las recomendaciones que conforman esta GPC. Estas preguntas fueron elaboradas según la estructura PICO: Paciente (Población), Intervención, Comparación, *Outcome* (Resultado/Desenlace). A partir de una lista inicial tentativa, en reunión con el panel de consenso, se priorizaron veinte preguntas clínicas sobre la base de su relevancia. Asimismo, se priorizaron los desenlaces clínicos a evaluar. Todos los desenlaces presentados en el siguiente apartado fueron considerados críticos por el panel.

Preguntas Clínicas (PC)

PC 1. En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, ¿el uso de *syndets* (detergentes o surfactantes sintéticos con pH cercano al de la piel -ácido) o jabón cremoso comparado con jabón común o jabón antiséptico es eficaz para prevenir el brote, mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 2. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de lejía o lavandina comparado con placebo o no tratamiento, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 3. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de emolientes plus comparado con emolientes comunes, es eficaz para prevenir el brote, mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 4. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de corticoides tópicos comparado con placebo o no tratamiento, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 5. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de inhibidores de la calcineurina comparado con corticoides tópicos, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 6. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de vendajes húmedos oclusivos comparado con cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 7. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de crisaborol comparado con corticoides tópicos, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 8. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de fototerapia comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 9. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de ciclosporina comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 10. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de metotrexato comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 11. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de azatioprina comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 12. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa, el uso de corticoides sistémicos comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 13. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de dupilumab (anti interleuquina 4 y 13) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 14. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de baricitinib (inhibidor de Janus kinasa 1 y 2) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 15. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de upadacitinib (inhibidor de Janus kinasa 1) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

PC 16. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de abrocitinib (inhibidor de Janus kinasa 1) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la

utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

iii. Búsqueda bibliográfica

1. Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda bibliográfica hasta septiembre de 2023. Se utilizaron los motores de búsqueda: Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Epistemonikos (<http://www.epistemonikos.org>), Trip Database (<http://www.tripdatabase.com/>), Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com>), Latin American & Caribbean Health Sciences Literature -LILACS (<http://library.ucdavis.edu/database/lilacs-latin-american-caribbean-health-sciences-literature/>), Google (<http://www.google.com.ar/>) y Google Académico (<http://scholar.google.com.ar/>). Se consideraron las revisiones sistemáticas-metaanálisis (RS-MA) relevantes y los estudios primarios para responder a cada una de las PC.

2. Extracción y análisis de los datos

Se extrajo la información relevante de los estudios primarios. Los resultados fueron resumidos para cada desenlace en tablas SoF empleando la aplicación “*Guideline Development Tool*”.(6) El grado de certeza sobre los resultados aportados por la evidencia fue analizado para todas las comparaciones y para cada desenlace, siguiendo los lineamientos del grupo GRADE y como se expresa en la Tabla 3.(7) En el caso de las PC 1, 6, 7, 8, 10 y 12, no se recuperó evidencia pertinente. Dada esta limitación, las recomendaciones correspondientes se efectuaron mediante consenso del panel de expertos convocado.

Tabla 3: Nivel de certeza sobre el conjunto de la evidencia

Juicio sobre el nivel de certeza	Características
Alto	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderado	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante sobre la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Bajo	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante sobre la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy bajo	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

3. Elaboración de las recomendaciones

Siguiendo los lineamientos del sistema GRADE, se construyeron las recomendaciones destinadas a responder las distintas PC, determinando su dirección y fuerza, tal como se presenta en la Tabla 4.(7) El panel de expertos consideró la evidencia resumida, así como el balance entre los beneficios y los riesgos de las intervenciones, y la aceptabilidad de la intervención por parte de la población y los costos, para la elaboración de las recomendaciones. Los juicios de valor sobre estos aspectos se encuentran descritos a continuación de cada recomendación, en el marco Etd (del inglés, *Evidence to decision*).

Al enunciar las recomendaciones, se utilizará la expresión “se recomienda” para referirse a las recomendaciones definidas como FUERTES, y “se sugiere” para referirse a las recomendaciones CONDICIONALES. Entre las recomendaciones FUERTES existe un tipo especial, poco frecuente, que es referido como *Motherhood statement* y que puede definirse como: práctica para la que existe un evidente balance según el cual los efectos deseables superan a los efectos indeseables y no se considera necesaria la conducción de nuevos estudios que respalden dicha acción. Dado que estas recomendaciones tienen el mismo valor que una recomendación FUERTE, se utilizará el término “se recomienda”.

Tabla 4: Fuerza, dirección y significado de las recomendaciones

Grado de fortaleza	Significado	Simbología	Implicancias
Fuerte a favor para el uso de la intervención	“... se recomienda ...”		Las consecuencias deseables sobrepasan claramente las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO.
Condicional a favor para el uso de la intervención	“... se sugiere ...”		Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO.
Condicional en contra para el uso de la intervención	“... se sugiere no ...”		Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO.
Fuerte en contra para el uso de esa	“... se recomienda ”		Las consecuencias indeseables sobrepasan

intervención	<i>no...</i>		claramente las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO.
--------------	--------------	--	---

2. RECOMENDACIONES

a. Listado de recomendaciones

Tabla 5: Recomendaciones

1	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, se sugiere el uso diario de <i>syndets</i> para la higiene de la piel o alternativamente de jabón cremoso, teniendo en cuenta los costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Consenso de expertos
2	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica se sugiere no utilizar jabones comunes o antisépticos ya que aumentan la probabilidad de brotes.	100% acuerdo Consenso de expertos
3	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica se sugiere el uso de baños con lavandina diluida.	85% acuerdo Calidad global de la evidencia baja
4 * -	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica se recomienda el uso diario de emolientes como parte de los cuidados de la piel para mejorar el brote, disminuir el prurito y mejorar la calidad de vida.	100% acuerdo Motherhood statement
5	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica se sugiere utilizar emolientes plus como parte de los cuidados de la piel o alternativamente emolientes comunes, teniendo en cuenta los costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia baja
6	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, que, durante un brote agudo no toleren los emolientes comunes y/o plus, se sugiere suspender momentáneamente su uso.	100% acuerdo Consenso de expertos

<u>7</u> * -	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, se recomienda el uso de tratamientos tópicos antiinflamatorios durante las exacerbaciones; para mejorar el brote, disminuir el prurito y mejorar la calidad de vida.	100% acuerdo Motherhood statement
<u>8</u>	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, se recomienda el uso de corticoides tópicos, durante las exacerbaciones.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia baja
<u>9</u>	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, se sugiere el uso de inhibidores de la calcineurina durante las exacerbaciones, teniendo en cuenta los costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia baja
<u>10</u>	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica con eccemas recalcitrantes, se sugiere el uso de vendajes húmedos oclusivos con corticoides tópicos y/o emolientes.	100% acuerdo Consenso de expertos
<u>11</u>	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica leve a moderada con exacerbaciones se sugiere el uso de crisaborol 2% en ungüento, teniendo en cuenta los costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Consenso de expertos
<u>12</u>	En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, se sugiere el tratamiento proactivo para prevenir nuevas exacerbaciones.	100% acuerdo Consenso de expertos
<u>13</u>	En niños/as, adolescentes y adultos con DA moderada a severa se sugiere el uso de fototerapia, teniendo en cuenta costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Consenso de expertos
<u>14</u> * -	En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa se recomienda el uso de inmunosupresores/inmunomoduladores sistémicos* para mejorar el brote, disminuir el prurito y mejorar la calidad de vida. *tratamientos sistémicos clásicos, biológicos y JAKi	100% acuerdo Motherhood statement

15	En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa, se recomienda el uso de ciclosporina oral, teniendo en cuenta costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia moderada
16	En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa se sugiere el uso de metotrexato, teniendo en cuenta costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Consenso de expertos
17	En niños/as adolescentes y adultos con DA severa, se recomienda el uso de azatioprina, teniendo en cuenta costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia moderada
18	En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa se sugiere el uso de corticoides orales sólo durante el brote agudo y por un corto período de tiempo.	100% acuerdo Consenso de expertos
19	En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa, candidatos a tratamientos sistémicos, se recomienda el uso de dupilumab, considerando costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia moderada
20	En adultos con DA severa candidatos a tratamientos sistémicos se recomienda el uso de baricitinib, considerando costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia moderada
21	En adolescentes y adultos con DA severa candidatos a tratamientos sistémicos se recomienda el uso de upadacitinib, considerando costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia moderada
22	En adolescentes y adultos con DA severa, candidatos a tratamientos sistémicos, se recomienda el uso de abrocitinib, considerando costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.	100% acuerdo Calidad global de la evidencia moderada

*Recomendaciones claves.

b. Gráficos de escalonamiento terapéutico:

En los gráficos correspondientes a las Figuras 1 y 2, se describen los tratamientos discutidos por el panel de esta guía y que forman parte de las recomendaciones.

El tratamiento de base incluye también el abordaje psicológico, la evitación de factores desencadenantes y/o agravantes; así como la educación terapéutica.

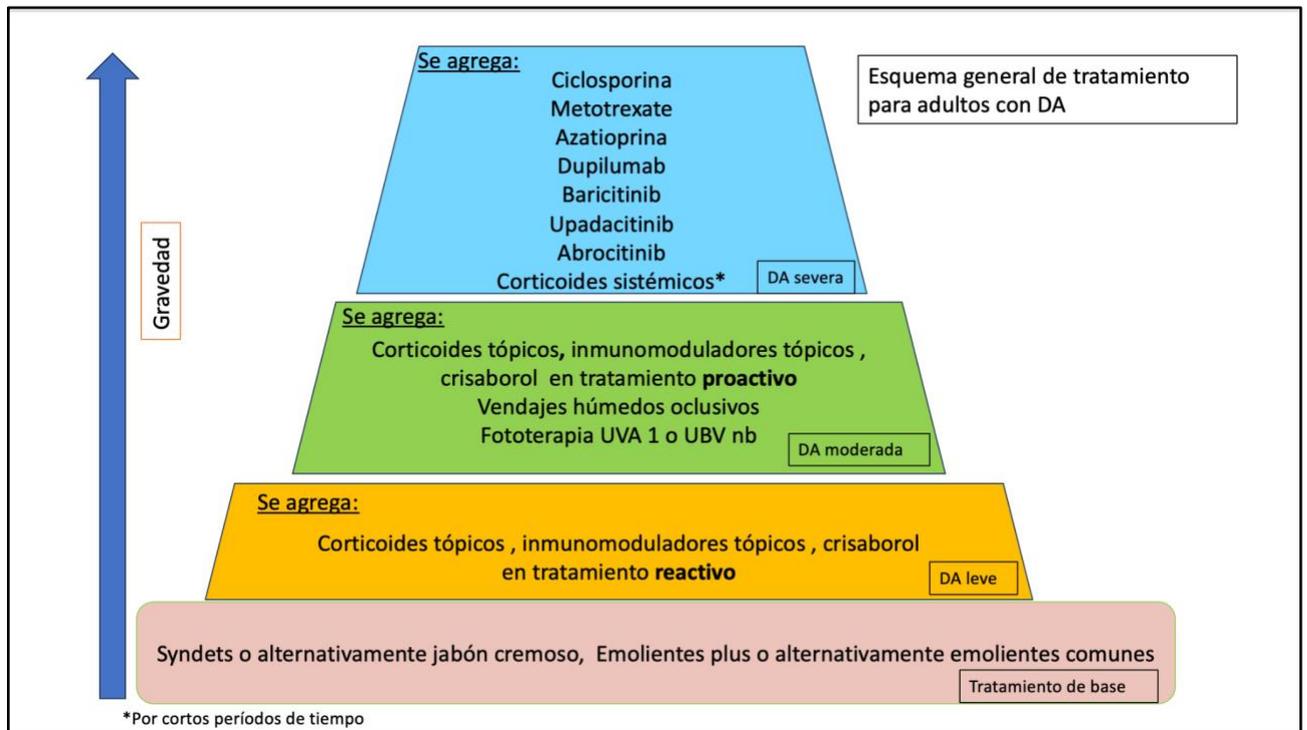


Figura 1: Esquema general de tratamiento para adultos con DA

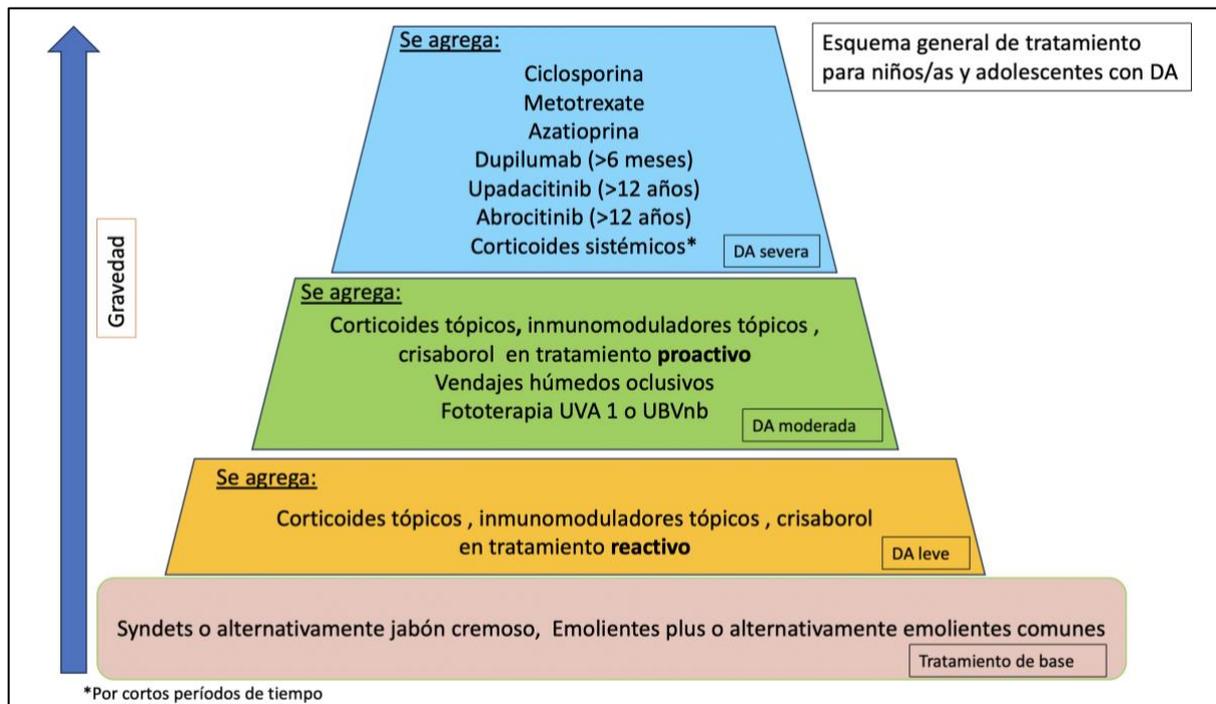


Figura 2: Esquema general de tratamiento para niño/as y adolescentes con DA

3. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD Y ESTRATEGIAS DE ESCALONAMIENTO TERAPÉUTICO

a. Clasificación de la gravedad de la DA según los diferentes scores

No existen parámetros clínicos para clasificar la DA en leve, moderada y severa, ya que esto depende mucho de la opinión subjetiva del especialista.

Para medir objetivamente la gravedad de la DA se utilizan diferentes scores. Su uso facilita la toma de decisiones para escalar en el tratamiento, ya sea por falta de respuesta o por control insuficiente de la enfermedad.

En la Tabla 6 se detallan los valores para considerar a la DA leve, moderada, severa y muy severa; según los scores más utilizados en la práctica clínica. El dermatólogo o alergólogo elegirá entre ellos los que le resulten más prácticos en base al tiempo que implica realizarlos en la consulta y la práctica en su uso.

Para consultar los scores se puede visitar la página: <http://www.homeforeczema.org>, donde podrán encontrar los scores traducidos y validados para los diferentes idiomas, o bien, consultar las Guías para el diagnóstico y tratamiento de la DA 2019 de la SAD-AAAeIC (<https://sad.org.ar/consensos/>).

Tabla 6: Valores para determinar la gravedad en las escalas más utilizadas

Score		Leve	Moderado	Severa	Muy severa	SCORE máximo
EASI	0	0,1-7	>7-21	>21-50	50-72	72
SCORAD		<25	25-50	>50	-	103
POEM	0-2	3-7	8-12	12-24	25-28	28
DLQI	0-1	2-5	6-10	11-20	20-30	30
CDLQI	0-1	2-6	7-12	13-18	19-30	30
NRS o VAS prurito	0	1-3	2-5	5-7	>7	10
NRS o VAS sueño	0	1-3	2-5	5-7	>7	10
vIGA	0	1	2	3	4	4

b. Herramientas para medir control de la DA:

La más utilizada y validada localmente es la denominada *Atopic Dermatitis Control Tool* (ADCT), en la que se establece como:

- DA no controlada: ADCT >7 puntos o aumento de 5 puntos desde la última medición.
- DA controlada: ADCT <7 puntos o disminución de 5 puntos desde la última medición.

¿Cuándo consideramos una mejoría mínima clínica significativa de la DA ?

Se considera, en la actualidad, mejoría mínima clínicamente significativa a una diferencia del 50 al 75% del basal, dependiendo del *score* que se utilice. Este concepto está en revisión y seguramente se irá modificando a medida que se incorporen drogas con mayor eficacia.

c. Estrategias para escalar el tratamiento en DA o decidir optimización o cambio en el tratamiento:

En algunas oportunidades se hace difícil identificar a aquellos pacientes candidatos a tratamiento sistémico. Esto puede derivar en pacientes subtratados o insatisfechos. Determinar objetivos terapéuticos claros es fundamental para identificar a aquellos pacientes insuficientemente tratados.

Para ello, disponemos de dos estrategias que se basan en decisiones compartidas entre el médico y el paciente.

i. Concepto de Treat to target (T2T):

Estrategia ya utilizada en otras enfermedades inmunomediadas. Ventana de oportunidad donde, mediante decisiones compartidas, se evalúa la eficacia del tratamiento sistémico instaurado. Esas recomendaciones fueron establecidas por consenso, a través de dos rondas Delphi, por un panel constituido por dermatólogos, enfermeros de dermatología y pacientes con DA.

El objetivo es poder establecer el concepto de control de enfermedad a través de mediciones a los 3 y 6 meses de instaurado el tratamiento.

Si no se logra el control, ya sea porque el médico y/o el paciente no están satisfechos con los resultados del tratamiento, se discutirá optimizarlo o cambiarlo.(8)(9)

Tabla 7: Aplicación del T2T

Evaluación de la DA				
Valoración de la severidad autoreportada (paciente)	Favorable	Favorable	Desfavorable	Desfavorable
Valoración clínica de la DA: signos o calidad de vida o síntomas (médico)	Favorable	Desfavorable	Favorable	Desfavorable
Conducta	Continuar con el tratamiento	Discutir y optimizar	Discutir y optimizar	Modificar el tratamiento

No hay acuerdo: Cuando la valoración de severidad autorreportada por el paciente no coincide con la valoración clínica del médico.

Tabla 8: Objetivos propuestos para lograr control de DA a través del T2T

Objetivo de tratamiento	A los 3 meses	A los 6 meses
PtGA (0-4)	Reducción de al menos 1	PtGA ≤ 2

	punto del PtGA	
EASI (0-72)	EASI 50	EASI 75 o EASI \leq 7
SCORAD (0-103)	SCORAD 50	SCORAD 75 o SCORAD \leq 24
Prurito pico NRS (0 a 10)	Reducción de al menos 3 puntos	PP NRS \leq 4
POEM (0-28)	Reducción de al menos 4 puntos	POEM \leq 7
DLQI (0-30)	Reducción de al menos 4 puntos	DLQI \leq 5

PtGA: *Patient Global Assessment*

Para considerar control de enfermedad se debe lograr una reducción del PtGA más al menos la mejoría de uno de los otros 5 *scores* (EASI, SCORAD, NRS pico prurito, POEM y DLQI).

Para optimizar estos *scores* se está evaluando agregar otros específicos de control de enfermedad como ADCT o RECAP.(9)

ii. Actividad mínima de enfermedad en DA (MDA):

El concepto de MDA combina principios del T2T (principios compartidos de toma de decisiones de tratamiento entre paciente y médico), y además se eligen en forma conjunta los objetivos a mejorar de la DA.

Para elegir el mejor *score* a utilizar, el médico le pregunta al paciente cuáles/cuáles son los aspectos de su enfermedad que más le molestan y le gustaría mejorar. Se eligen entre una y tres características, por ejemplo: prurito, dolor y lesiones cutáneas; de esta manera el objetivo del tratamiento estará basado en mejorar estos aspectos de la DA del paciente. En este caso se utilizarán los cuestionarios de NRS prurito, NRS dolor y POEM (además de los *scores* de medición de severidad utilizados por el médico).

El concepto MDA provee un abordaje centrado en el paciente, donde se proponen cuáles son los objetivos terapéuticos a alcanzar en un lapso de 3 a 6 meses. En caso de no alcanzarlos, se deberá replantear el tratamiento hacia un escalonamiento o cambio de este. Para ello se definieron objetivos moderados y óptimos a lograr con la terapéutica instaurada.(10)

Tabla 9: Criterios para MDA, según estándares de medición utilizados por el médico

Scores clínicos

Scores	Objetivos moderados	Objetivos óptimos
EASI	EASI 75 o EASI ≤ 7 (moderado a severo)	EASI 90 o EASI ≤ 3
SCORAD	SCORAD 50 o SCORAD ≤ 24 (moderado a severo)	SCORAD 75 o SCORAD ≤ 10
IGA y BSA	IGA ≤ 2 y mejoría del 50% BSA	IGA 0/1 y BSA $\leq 2\%$

Tabla 10: Criterios para MDA: Según estándares de medición elegidos por el paciente, según el/los objetivo/s a mejorar

Resultados reportados por el paciente		
Scores	Objetivos moderados	Objetivos óptimos
Al menos uno de los siguientes		
Si elige prurito, utilizar el pico de prurito del NRS	4 puntos de mejoría (reducción)	≤ 1
Si elige apariencia o condición de la piel, utilizar POEM	4 puntos de mejoría (reducción)	≤ 2
Si elige alteraciones del sueño, utilizar NRS sueño	3 puntos de mejoría (reducción)	≤ 1
Si elige salud mental, utilizar HADS	HADS-A < 11 o HADS-D < 11	HADS-A < 8 y HADS-D < 8
Si elige dolor cutáneo, utilizar NRS dolor	3 puntos de mejoría (reducción)	≤ 1
Si elige impacto en la calidad de vida, utilizar DLQI en pacientes > 16 años, CDLQI en pacientes 4-16 años o IDQOL en pacientes < 4 años	4 puntos de mejoría. (reducción)	0/1

Estos objetivos por alcanzar, que constituyen la MDA en DA, fueron consensuados por un grupo de expertos internacionales, a través de consenso Delphi.(10)

4. FUNDAMENTOS Y VALORACIONES QUE SUSTENTAN LAS RECOMENDACIONES

a. BAÑO Y EMOLIENTES

Introducción:

El uso de humectantes es una parte integral del tratamiento de la DA (11) y se ha considerado a la terapia emoliente básica como esencial (12) ya que actúa “calmando, suavizando e hidratando la piel”.(13)

Si bien existen diferencias entre los distintos términos usados, todos estos aplican a su función de reparación/restauración de la barrera cutánea. Para Number y col. (14) existen varias categorías de acciones de los *moisturizers* (del inglés: *hidratantes*): la **oclusiva**, cuyo objetivo es bloquear físicamente la pérdida transepidérmica de agua (*transepidermal water loss* -TEWL-) en base a ingredientes como petrolato, lanolina, aceite mineral, siliconas, óxido de zinc; **la humectante**, que busca atraer agua al estrato córneo mediante el uso de glicerina, sorbitol, urea, alfa-hidroxiácidos; y **la emoliente**, que suaviza la piel en base a la adición de componentes lipídicos como colesterol, escualeno, ácidos grasos o ceramidas.

Sin embargo, la literatura generalmente no alude a estas diferencias y así los términos son usados de forma indistinta. Por lo tanto, *moisturizers* puede ser traducido tanto como hidratantes, humectantes o emolientes.

En este documento se ha optado por considerar los términos hidratantes, humectantes y emolientes como sinónimos, para que la incorporación de evidencia sea completa. Asimismo, la denominación emoliente se utiliza para referirse en forma genérica a todos los reparadores/restauradores de la barrera cutánea.

Tabla 11: Tipos de restauradores de la barrera cutánea

Clase	Mecanismo de acción	Ejemplos	Indicación	Efectos indeseables
1. Lubricante o oclusivo (del latín <i>lubricus</i> , que significa “que hace resbalar”)	Bloqueo físico Evitan la TEWL	Petrolato Lanolina Vaselina Aceite mineral Óxido de zinc Siliconas	Xerosis DA Dermatitis irritativas Dermatitis por contacto (DC)	Pesados cosméticamente (poco aceptados) Foliculitis (aceite mineral) Comedogénicos DC (lanolina)
2. Humectantes o hidratantes	Atraen agua al estrato córneo	Glicerina Sorbitol Urea Alfa-hidroxiácidos	Xerosis Ictiosis ¿Rejuvenecimiento cutáneo?	Irritación (urea, ácido láctico)

		Azúcares		
3. Emolientes (del latín <i>emolliens</i> , que significa “que ablanda”)	Suavizan la piel Rellenan los espacios entre los corneocitos con sustancias grasas	Colesterol Escualeno Ácidos grasos (ceramidas, esfingosina)	Pieles ásperas y secas	No siempre son efectivos

Emolientes comunes y emolientes plus

De acuerdo con Wollenberg y col. (12) los emolientes se definen como formulaciones tópicas con sustancias de tipo vehículo sin ingredientes activos, a los que denominaremos emolientes comunes.

Otro grupo específico de emolientes de reciente desarrollo son los “emolientes plus o emolientes más (+)” también llamados Prescriptions Emollient Devices (PEDs). Este tipo de emolientes, son formulaciones tópicas donde al vehículo se le agregan sustancias activas no farmacológicas, que pueden contener flavonoides como la licochalcona A, saponinas y riboflavinas de extractos de plántulas de avena libres de proteínas, lisados bacterianos de especies de *Aquaphilus dolomiae* o *Vitreoscilla filiformis*, o preparaciones con composiciones de lípidos similares a los que se encuentran deficitarios en la barrera cutánea como palmitoiletanolamida o ácido glicirretínico, o bien niacinamida y/o precursores de péptidos antimicrobianos. En general, este tipo de emolientes no contienen perfumes, parabenos ni derivados del petróleo.(15)

Jabones comunes y detergentes sintéticos (*syndets*):

Dentro de los procedimientos de cuidados básicos corresponde incluir el baño. Los jabones (del latín tardío *sapo*) son productos solubles en agua, resultado de la combinación de un álcali con los ácidos del aceite u otro cuerpo graso, que tienen acción tensioactiva y pH alcalino (promedio 9 a 10).

Dado que el pH normal de la piel es de 4 a 5, el jabón aumenta el pH cutáneo a un nivel indeseable y puede empeorar los síntomas del eccema.

La adición de humectantes a la formulación, en el caso de los jabones cremosos, no resuelve generalmente el conflicto de la diferencia de pH, por lo que es aconsejable para la higiene de las pieles atópicas el uso de *syndets* que tienen un pH más afín al de la piel y ofrecen una higiene mucho más suave y respetuosa.(16)

PC 1. En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, ¿el uso de *syndets* (detergentes o surfactantes sintéticos con pH cercano al de la piel -ácido-

o jabón cremoso) comparado con jabón común o jabón antiséptico es eficaz para prevenir el brote, mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 1

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, se **sugiere** el uso diario de *syndets* para la higiene de la piel o alternativamente de jabón cremoso, teniendo en cuenta los costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.

100% acuerdo

Consenso de expertos

Comentario:

La higiene de la piel cumple un rol importante en el tratamiento de los pacientes con DA. Las sustancias limpiadoras actúan solo en la superficie cutánea disminuyendo la tensión superficial, eliminando la suciedad, el sebo, los microorganismos y exfoliándola, en una forma emulsificada.

El baño debe durar menos de 5 minutos y el agua debe estar a una temperatura adecuada (27-30°). La limpieza mecánica permite eliminar las costras y las bacterias en caso de sobreinfección. También constituye un momento de relajación que brinda bienestar. Se pueden utilizar productos limpiadores adecuados, los que se añaden en los 2 últimos minutos del baño.

Los *syndets* tienen pH más ácido (entre 4 y 7), similar al pH cutáneo, así garantizan el mantenimiento de la barrera cutánea; además, no contienen irritantes o alérgenos relevantes, si bien son más costosos para el paciente.(12)(17)

Los jabones cremosos podrían ser una buena elección para mantener la hidratación propia del estrato córneo y son económicamente más accesibles, pero pueden contener fragancias.

Marco Etd (del inglés, *Evidence to decision*):

Resumen de hallazgo:

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que el uso de *syndets* o alternativamente jabones cremosos, ayuda a mantener la piel limpia (sin costras que pueden promover la colonización del estrato córneo), elimina patógenos, mejora la calidad de la barrera cutánea y

mantiene el pH cutáneo, contribuyendo así a su integridad. Además, destacó que el momento del baño es un momento de intercambio entre padres e hijos, cuando estos son pequeños; así como de relajación para los niños mayores, que fortalece la esfera emocional. Aclaran que los mismos deben ser cortos y el agua estar tibia.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que, si bien el uso de *syndets* puede aumentar los costos, los pacientes con DA saben que su piel requiere ciertos cuidados especiales, y esta intervención sería bien aceptada. En los casos en los que el costo del *syndet* sea un impedimento para su uso, aclaran que el jabón cremoso puede ser una opción adecuada.

Uso de recursos:

Si bien el uso del *syndet* implica un costo fijo adicional para el paciente con DA, podría disminuir el uso de medicamentos específicos de mayor costo. Además, priorizan que esta práctica evita complicaciones y recaídas, y mejora la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, al considerar como alternativa el uso de jabones cremosos, de los que existe gran variedad de opciones, opinan que el costo no sería una limitante para su uso.

Conclusión del panel:

Si bien no se encontró evidencia acerca de la eficacia de esta intervención, el panel consideró que el uso de *syndets* o jabones cremosos es una intervención sencilla, con precios variados y accesibles, y fácil de implementar en las personas con DA; que genera beneficios suficientes sobre el cuidado de la piel y evita complicaciones y reagudizaciones de la enfermedad. Por estas razones, se decidió recomendar condicionalmente el uso de *syndets* y jabones cremosos para la higiene cutánea, considerando los costos y preferencias de los pacientes.

Recomendación 2

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica **se sugiere no** utilizar jabones comunes o antisépticos ya que aumentan la probabilidad de brotes.

100% acuerdo

Consenso de expertos

Comentario:

El uso de jabones comunes no está recomendado, ya que suelen ser irritantes por su alcalinidad y, además, contienen fragancias potencialmente alergénicas para la piel de los pacientes con DA. Son el prototipo de surfactante usado como limpiador

cutáneo, reducen las células del estrato córneo y causan un desgaste de los lípidos intercelulares, daño que a su vez aumenta la colonización bacteriana.(2)

La utilización de jabones antisépticos puede, además, afectar el microbioma cutáneo (generando una disbiosis), produciendo una alteración del equilibrio y eliminación de la mayoría de los gérmenes de la piel. También son frecuentes las dermatitis irritativas por los aditivos que contienen, lo que daña la barrera cutánea y empeora la DA.(18)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró importante brindar información a los pacientes acerca del efecto de los productos de higiene con pH alcalino sobre la barrera cutánea y el microbioma, evitando su uso para la higiene de la piel, así como que pueden ocasionar DC en pacientes que ya tienen la barrera cutánea deteriorada.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que resulta importante la educación de los pacientes y sus cuidadores sobre el uso de jabones adecuados para la higiene de la piel, para que eviten el uso de los jabones comunes muy alcalinos y los antisépticos, que alteran la barrera cutánea; erradicando la falsa creencia que asocia a los jabones antisépticos con una “piel saludable”.

Uso de recursos:

El panel consideró importante evitar el gasto en productos que no son beneficiosos para los pacientes con DA. Además, manifestó que ello reduce costos asociados a la atención médica.

Conclusión del panel:

El panel consideró que, si bien no hay evidencia a favor ni en contra de esta práctica, es necesaria la educación del paciente y/o sus cuidadores para que puedan elegir jabones adecuados, evitando los jabones comunes o antisépticos.

PC 2. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de lejía o lavandina comparado con placebo o no tratamiento, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 3

En niños/as y adolescentes y adultos con dermatitis atópica **se sugiere** el uso de baños con lavandina diluida.

85% acuerdo

Calidad global de la evidencia baja

Comentario:

La utilización de baños con lavandina diluida (1 ml/l) dos veces por semana, es una medida que en algunos pacientes puede mejorar la severidad de la DA, pero siempre teniendo en cuenta que el paciente o el cuidador deben comprender bien la forma de prepararlo.(18)(19)(20)

Los baños con lavandina diluida (hipoclorito de sodio, NaClO), se preparan colocando entre ¼ y ½ taza de lavandina al 6% en una bañera llena (120-150 litros), lo que da una concentración final del 0,005%. Estos baños deben hacerse durante 10 minutos, 3 veces por semana.(20)

En Argentina, las lavandinas comunes presentan una concentración de hipoclorito de sodio de 2,7% (por ej. Ayudin®), que alcanza el 5% en las lavandinas concentradas.(21)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

El uso de baños con lavandina diluida *versus* no uso:

- Probablemente mejoren la gravedad del eccema informada por el médico: DM -6,06 (IC95% -11,03 a -0,28). *Certeza moderada.*
- Podrían no generar una mejoría clínica del eccema percibida por el paciente: DM 0,99 (IC95% -0,16 a 8,15). *Certeza baja.*
- Pueden tener poca o ninguna diferencia respecto a los eventos adversos generados: RR 0,98 (IC95% 0,6 a 1,61). *Certeza baja.*
- Pueden tener poca o ninguna diferencia respecto al prurito generado: DM -0,39 (IC95% -1,85 a 1,08). *Certeza baja.*
- Podrían mejorar levemente la calidad de vida relacionada con la DA: DM -1,6 (IC95% -4,21 a 0,76). *Certeza baja.*

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró en su mayoría que, si bien no es una práctica que se utilice con frecuencia, algunos pacientes podrían beneficiarse con ella. Mencionaron la importancia de que los cuidadores tengan la información necesaria para preparar la dilución correcta para realizar los baños con lavandina, así como vigilar la tolerancia de los pacientes al procedimiento. Sin embargo, algunos miembros consideraron esta práctica como engorrosa y peligrosa, en personas sin experiencia suficiente para realizarla.

Valoración de las preferencias de las personas:

Algunos miembros del panel consideraron que brindando la información correcta y detallada a los pacientes y/o sus cuidadores sobre la práctica, así como desterrando mitos y temores sobre la misma, los baños con lavandina diluida serían una práctica bien aceptada. Mencionaron también que resulta importante identificar factores que podrían limitar su uso, como el nivel de alfabetización y el temor a la irritación de la piel, entre otros. Otros miembros del panel, en cambio, consideraron que esta intervención no sería aceptada ya que resulta difícil de realizar.

Uso de recursos:

El panel consideró que esta intervención no implicaría un gasto importante para el paciente y, al controlar las exacerbaciones, podría reducir los costos asociados a la atención médica.

Conclusión del panel:

Los baños con lavandina diluida probablemente generen una leve mejoría en los síntomas de los pacientes con exacerbaciones de su DA, y una leve mejoría en la calidad de vida. La mayor parte del panel consideró que algunos pacientes podrían mejorar con esta intervención, aunque resulta fundamental dar información completa a los pacientes y/o a sus cuidadores acerca de cómo prepararlos, ya que los errores en las diluciones constituyen la mayor dificultad para su implementación.

Recomendación 4

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica **se recomienda** el uso diario de emolientes como parte de los cuidados de la piel para mejorar el brote, disminuir el prurito y mejorar la calidad de vida.

100% acuerdo

Motherhood statement

Comentario:

El emoliente debe aplicarse en todo el cuerpo, independientemente de que el paciente esté realizando otro tratamiento tópico, para mantener y restaurar la función de la barrera cutánea.(22)(23)

Es conveniente aplicar abundante cantidad y hacerlo sobre la piel húmeda, para que resulte más fácil de esparcir y mejore también su absorción, idealmente luego del baño.

No insistir si el paciente no tolera un producto determinado (sobre todo cuando las molestias son persistentes) y tampoco cambiarlo si hay aceptación (los pacientes con DA no son los “probadores” ideales).

PC 3. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de emolientes plus comparado con emolientes comunes, es eficaz para prevenir el brote, mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 5

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica **se sugiere** utilizar emolientes plus como parte de los cuidados de la piel o alternativamente emolientes comunes, teniendo en cuenta los costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia baja

Comentario:

Los emolientes constituyen la base del tratamiento de la DA. Los emolientes plus están formulados específicamente para pieles atópicas o reactivas y dentro de sus componentes presentan activos farmacológicos con funciones restauradoras de la barrera cutánea a todos los niveles, por lo que disminuyen la frecuencia e intensidad de los brotes y la necesidad de uso de antiinflamatorios tópicos.(24)

El tipo de emoliente a indicar (lociones, cremas, ungüentos) se decidirá según las preferencias del paciente, la época del año y/o las áreas a tratar. En verano y para uso en áreas extensas de la piel se prefieren las lociones, en invierno las cremas y para las áreas más resacas o liquenificadas los emolientes oclusivos son los ideales.(22)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

No se encontró evidencia que compare emolientes plus *versus* emolientes comunes.

El uso de emolientes comunes comparado con placebo, vehículo o ningún tratamiento:

- Generaría mejoría de la piel según los pacientes: RR 2,46 (IC95% 1,16 a 5,23). *Certeza baja.*
- Probablemente genere eventos adversos similares: RR 1,03 (IC95% 0,82 a 1,30). *Certeza moderada.*
- Probablemente disminuya las exacerbaciones: RR 0,33 (IC95% 0,17 a 0,62). *Certeza moderada.*
- Disminuiría el uso de corticoides tópicos: DM -9,3 gramos (IC95% -15,3 a -3,27). *Certeza baja.*
- Podría no tener diferencias significativas en la calidad de vida: DME -0,39 (-0,9 a 0,12). *Certeza baja.*

El uso de emolientes plus comparado con placebo, vehículo o ningún tratamiento:

- No generaría mejorías en la piel según los pacientes: RR 1,11 (IC95% 0,84 a 1,46). *Certeza baja.*
- Existe incertidumbre acerca de los eventos adversos que producen: RR 15,34 (IC95% 0,90 a 261,64). *Certeza muy baja.*
- Probablemente disminuye el número de exacerbaciones: RR 0,31 (IC95% 0,12 a 0,77). *Certeza moderada.*
- Podría disminuir el uso de corticoides tópicos: DM -9,3 gramos (IC95% -15,3 a -3,27). *Certeza baja.*
- Podría no tener diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida: DME -0,09 (IC95% -0,37 a 0,19). *Certeza baja.*

Balance entre beneficios y daños:

El panel manifestó que el uso diario de emolientes ayuda a mejorar la barrera cutánea y evitar la penetración de alérgenos que desencadenan brotes. Su uso es fundamental tanto en la etapa aguda como en la crónica. También destacó que la educación del paciente con DA resulta un pilar en el tratamiento, siendo clave que éste comprenda la importancia de su uso; para así aumentar la adherencia al tratamiento.

Valoración de las preferencias de las personas:

La mayoría del panel consideró que, si el paciente y/o cuidadores comprenden el real beneficio de esta intervención, la misma sería aceptada, aunque cuando el paciente es adolescente la adherencia al tratamiento es más difícil. Otros miembros, en cambio, manifestaron que la adherencia a esta intervención suele ser baja, inclusive en el curso de un brote. En este sentido, tomar la decisión conjunta con el paciente sobre qué emoliente utilizar, podría mejorar la adherencia.

Uso de recursos:

El panel consideró que, si bien la intervención es beneficiosa para el paciente, algunos emolientes, sobre todo los emolientes plus, tienen un costo elevado y no tienen cobertura por los sistemas de salud. Sin embargo, su uso disminuiría costos al evitar la necesidad de tratamientos tópicos antiinflamatorios u otros medicamentos y consultas médicas. Resulta importante considerar el costo de los distintos emolientes, para que esto no impida su uso.

Conclusión del panel:

Si bien la certeza de la evidencia para la eficacia de los emolientes es baja, el panel concluyó unánimemente que su utilización es el pilar del tratamiento en pacientes con DA y que la educación resulta fundamental para aumentar la adherencia al tratamiento. También consideró la importancia de tener en cuenta los costos de los emolientes al momento de su prescripción, para que esto no dificulte su uso.

Recomendación 6

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, que, durante un brote agudo, no tolere los emolientes comunes y/o plus, **se sugiere** suspender momentáneamente su uso.

100% acuerdo

Consenso de expertos

Comentario:

Durante el brote agudo, los emolientes pueden, ocasionalmente, ser menos tolerados. En estos casos sería conveniente suspender momentáneamente su uso por algunos días hasta lograr la reducción de los síntomas, para luego retomarlos como rutina de los cuidados de la piel.(25)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

La siguiente recomendación surge del consenso de expertos.

Balance entre beneficios y daños:

El panel en su mayoría consideró que durante el brote los emolientes pueden irritar y generar discomfort, por lo que, si bien no están contraindicados, suspenderlos momentáneamente sería una medida válida, resultando fundamental en ese momento el tratamiento antiinflamatorio tópico. Manifestó también la importancia de volver a utilizarlos posteriormente al brote.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que el disconfort que suelen generar los emolientes durante el brote, disminuye la adherencia al tratamiento y que, experiencias negativas con la intervención, generan dificultades en la adherencia a tratamientos posteriores. En este sentido, consideró que explicarles a los pacientes y sus cuidadores que interrumpían el uso de emolientes en caso de no ser tolerados, sería una práctica bien aceptada por los mismos.

Uso de recursos:

El panel consideró mayoritariamente que esta recomendación no afectaría el uso de recursos.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que, si bien no se encontró evidencia respecto a esta intervención, la suspensión transitoria de los emolientes frente a un brote es una intervención válida que mejora el confort y la adherencia al tratamiento por parte del paciente, resultando importante que se retome el mismo luego del brote, sin generar experiencias negativas respecto al uso de la intervención.

b. TRATAMIENTOS TÓPICOS

Introducción:

Los antiinflamatorios tópicos son un pilar fundamental en el tratamiento de la DA, tanto como medicación única para las formas leves, como asociados a tratamientos sistémicos para las formas moderadas a severas. Los fármacos utilizados son los corticoides tópicos (CT), los inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) y los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (IFD4) tópicos. Pueden aplicarse antes o después del emoliente, siendo su orden de aplicación indistinto.(26)

Los regímenes de tratamiento se diferencian en tratamiento reactivo y proactivo. El tratamiento reactivo consiste en la aplicación del medicamento tópico en las lesiones activas, el cual debe ser suspendido al resolver el eccema. El tratamiento proactivo es una terapia de mantenimiento a largo plazo, útil en aquellos pacientes que presentan brotes frecuentes en localizaciones fijas, y consiste en la aplicación de CT o de ITC 2 a 3 veces por semana, acompañado del uso diario de emolientes.

Corticoides tópicos:

Constituyen los agentes de primera línea para el tratamiento de la DA. El mecanismo de acción consiste en la disminución de las citoquinas proinflamatorias y en el incremento de la síntesis de mediadores antiinflamatorios, mediante la unión a receptores citoplasmáticos que migran al núcleo y bloquean la transcripción de genes que codifican la síntesis de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y moléculas de adhesión, así como también inducen la expresión de genes antiinflamatorios. Los CT se presentan en diferentes formulaciones: loción, gel, espuma, emulsión, crema, ungüento, pomada y champú. De acuerdo con su potencia se clasifican en 7 grupos, según el *British National Formulary* (BNF). La potencia de los CT se calcula en base a su poder vasoconstrictor, existiendo una variación en la potencia de 1.800 veces entre los de menor y mayor potencia.

Tabla 12: Clases de corticoides tópicos:

Clase	Droga	Formulación	Presentación
I Muy alta potencia	Betametasona dipropionato	Ungüento, crema	0,05%
	Clobetasol propionato	Loción, crema, espuma, ungüento	0,05%
II Alta potencia	Betametasona dipropionato	Crema	0,05%
	Mometasona furoato	Ungüento	0,1%
	Triamcinolona acetónido	Crema, ungüento	0,5%
III-IV Potencia media	Betametasona valerato	Crema, espuma, loción	0,1%
	Fluticasona propionato (no hay en Argentina)	Crema	0,05%
	Mometasona furoato	Crema	0,1%
	Triamcinolona acetónido	Crema, ungüento	0,1%
V Potencia media baja	Hidrocortisona butirato	Crema, ungüento, solución	0,1%
	Hidrocortisona valerato	Crema, ungüento	0,2%
VI Potencia baja	Desonide	Emulsión	0,05%
VII Muy baja potencia	Hidrocortisona	Crema, loción, ungüento, solución	0,025%, 0,05% y 1%

Adaptado de Fuente: BNF(27)

Unidad de medida de uso del CT (fingertip unit):

Si bien no está estandarizada la dosis a aplicar por superficie, para los pacientes adultos se sugiere el uso de la unidad de la punta del dedo (corresponde a la cantidad que abarca desde la última articulación interfalángica a la punta del dedo índice) que

representa aproximadamente 0,5 g y que alcanza para ser aplicada en el área equivalente a las dos palmas de las manos.(28)(29)

En niños, esta unidad de medida se utiliza de la siguiente manera:

Tabla 13: Número calculado de *finger tip unit* de adulto requeridas para el tratamiento de niños* (basado en el percentil 50 de altura y peso) para las edades 3 meses a 12 años

	3m	6m	12 m	18 m	2a	3 ^a	4 ^a	5a	7a	10a	12 ^a
Cara y cuello	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,7 5	2	2	2,5	2,5
Brazo (incluye mano)	1	1	1,2 5	1,5	1,5	1,7 5	2	2	2,5	3	4
Tronco (un lado)	1	1,5	1,7 5	2	2	2,5	2,7 5	3	3,5	4	5
Glúteos	0,5	0,5	0,5	0,7 5	1	1	1	1	1,5	1,5	2
Pierna (incluye pie)	1,2 5	1,5	2	2	2	2,5	3,5	3,5	4,5	6	7
Cuerpo entero	8	9,5	12	13, 25	13, 25	16	19, 25	20	24, 5	30	36, 5

*Cuando existió alguna diferencia entre hombres y mujeres, fue usada la cifra menor

m: meses; **a:** años

Adaptado y traducido de: Nelson et al. *J Dermatol Treat.* 2006; 17:224-228.

Inhibidores tópicos de la calcineurina:

Son inmunomoduladores no esteroideos que actúan bloqueando la función catalítica de la calcineurina y finalmente inhiben la transcripción de los genes de las citoquinas proinflamatorias IL2, IL3, IL4, FNT, IFN gamma y FSC-GM. Constituyen una alternativa a los CT, y son de especial utilidad en áreas sensibles o que requieren tratamiento durante períodos prolongados de tiempo y en pacientes con fobia a los esteroides. Existen dos presentaciones: pimecrolimus 1% en crema (no disponible en la actualidad en nuestro país) para la DA leve a moderada, y tacrolimus 0,03% y 0,1% ungüento para la DA moderada a severa. Se aplican 2 veces por día. El pimecrolimus 1% y el tacrolimus 0,03% están aprobados a partir de los 2 años, mientras que el tacrolimus 0,1% a partir de los 15 años, si bien se suele utilizar *off-label* en menores de esa edad.(30)

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4:

Los IFD4 son una nueva opción en el tratamiento tópico no esteroide de la DA para formas leves a moderadas. El crisaborol es la única droga actualmente aprobada de este grupo.(31)

Actúan regulando la producción de citoquinas inflamatorias que están aumentadas en la DA. La inhibición de la IFD4, que es competitiva y reversible, determina un aumento de AMPc intracelular, este es un regulador negativo de las citoquinas proinflamatorias, que reduce la producción de mediadores inflamatorios como IL4 e IL13.(32)

El tratamiento con crisaborol tópico resultó ser eficaz y seguro para el tratamiento de DA leve a moderada. Mejora los síntomas, especialmente el prurito, como así también el eritema, la exudación, la excoriación, la induración y la liquenificación.(33)

El crisaborol se presenta en ungüento al 2%, se aplica 2 veces por día y también puede utilizarse como tratamiento proactivo una vez por día durante un año.

Recomendación 7

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, **se recomienda** el uso de tratamientos tópicos antiinflamatorios durante las exacerbaciones para mejorar el brote, disminuir el prurito y mejorar la calidad de vida.

100% acuerdo

Motherhood statement

Comentario:

Los agentes tópicos antiinflamatorios disponibles en nuestro país son: CT, ITC e IFD4, siendo los dos primeros los considerados de primera línea para los brotes de eccema.(12)

Si bien la definición de brote o exacerbación es controversial, se trata de un "empeoramiento agudo y clínicamente significativo de los signos y síntomas de la DA que requiere intervención terapéutica".(34)

PC 4. ¿En niños/niñas adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de corticoides tópicos comparado con placebo o no tratamiento, es eficaz para mejorar

las lesiones y el prurito, y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 8

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, **se recomienda** el uso de corticoides tópicos, durante las exacerbaciones.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia baja

Comentario:

La elección de la potencia del CT a administrar se basa en varios factores:

- Edad: en lactantes y niños con lesiones de eccema de leve a moderado generalmente se utilizan CT de baja potencia. En ocasiones, cuando el eccema es más severo o no hay respuesta se pueden utilizar CT de potencia moderada a alta por períodos cortos y bajo supervisión médica.
- Severidad del eccema: un CT de potencia leve o moderada puede ser reemplazado por uno de potencia alta por períodos cortos de tiempo si el eccema se intensifica, es refractario y/o se liquenifica.
- Zona del cuerpo: las zonas de piel gruesa, como los pies y las manos, pueden tratarse con preparaciones potentes. Para zonas de piel más delgada, como la cara y los genitales, se utilizan comúnmente preparaciones de baja o moderada potencia.
- Tamaño del área afectada: se utilizan CT de potencia más baja cuando el área de piel que requiere tratamiento es extensa.(34)

Los CT podrían generar supresión suprarrenal. Si bien este riesgo es bajo, es importante tener en cuenta la potencia del CT, la extensión del área a tratar y el tiempo de uso para evitar esta complicación.(34)(35)

Marco Etd :

Resumen de hallazgo:

En personas con DA los CT comparados con vehículo:

- Podrían disminuir el prurito: RR 0,66 (IC95% 0,58 a 0,75). *Certeza baja.*
- Podrían tener mayor tasa de respuesta: grupo CT: 65% (IC95% 54 a 74); grupo vehículo/humectante: 32% (IC95% 20 a 48). *Certeza baja.*
- Podrían presentar similar tasa de efectos adversos: grupo CT: 12% (IC95% 2 a 42); grupo vehículo/humectante: 17% (IC95% 8 a 33). *Certeza baja.*

- Podrían provocar supresión suprarrenal leve, con incertidumbre para este desenlace: se reportó el 3% de desarrollo de supresión suprarrenal leve en el grupo de CT. *Certeza muy baja.*

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que el uso de CT resulta el pilar del tratamiento en el brote de DA, siendo fundamental la elección adecuada de la potencia de este en función de la edad del paciente y la zona anatómica a tratar, así como su extensión. Es importante considerar el tiempo de su uso para evitar efectos adversos. Asimismo, se debe considerar que, en casos con compromiso corporal extenso o empeoramiento repentino del brote, los CT podrían resultar insuficientes.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que la intervención suele ser aceptada por los pacientes debido a los beneficios que genera. Asimismo, su indicación requerirá explicaciones adicionales a pacientes y cuidadores cuando exista temor por su uso, lo que aumentará la adherencia al tratamiento.

Uso de recursos:

El panel consideró que esta intervención no ocasiona gastos elevados en el sistema de salud ni para el paciente y que su uso juicioso evita escalar a opciones terapéuticas más costosas, y el desarrollo de complicaciones.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que, aunque la certeza de la evidencia es baja para el uso del CT, resulta un pilar en el tratamiento del brote agudo de pacientes con DA. Es importante considerar cantidad, potencia y localización de las lesiones, así como la duración del tratamiento. La intervención resulta sencilla, aceptada, sin representar un gran costo ni para los pacientes ni para el sistema de salud.

PC 5. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de inhibidores de la calcineurina comparado con corticoides tópicos, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 9

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, **se sugiere** el uso de inhibidores de la calcineurina durante las exacerbaciones, teniendo en cuenta los costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia baja

Comentario:

Junto con los CT, se considera de primera línea a los ITC para el tratamiento reactivo de brotes leves o moderados, en áreas delicadas de la piel como cara, cuello, pliegues y genitales, así como en tratamiento proactivo dos veces por semana. Se destaca como efecto adverso el ardor o prurito, que es referido con mayor frecuencia que con los CT, en la primera semana de tratamiento; y un mayor riesgo de carcinogénesis asociado a la exposición solar, así como también de quemadura solar si no usan fotoprotectores.(25)

El riesgo nulo de atrofia lo hace importante a la hora de la elección.(25)(12)

Marco Etd :

Resumen de hallazgo:

En personas con DA el tacrolimus 0,1% comparado con CT de baja potencia:

- Probablemente tenga mayor respuesta global de mejoría clínica: según el médico RR 3,09 (IC95% 2,14 a 4,45). *Certeza moderada*. Según la *autoevaluación del paciente* RR 1,21 (IC95% 1,13 a 1,29). *Certeza baja*.
- Probablemente aumente la ocurrencia de efectos adversos (ardor): RR 2,91 (IC95% 1,60 a 5,28). *Certeza moderada*.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que los ITC ocasionarían un efecto beneficioso y con su uso se evitarían los efectos adversos de los CT a largo plazo. También mencionaron que, si bien frecuentemente generan ardor, que es molesto para el paciente, a diferencia de los CT, se pueden utilizar en áreas sensibles como piel de cara, pliegues, genitales y zonas donde se desarrolló atrofia cutánea por el uso prolongado de CT.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró en su mayoría que los pacientes probablemente acepten la utilización de los ITC debido a los efectos beneficiosos sobre el eccema, aunque la posible irritación que pudiesen causar y el costo podrían limitar su aceptación. Mencionaron que resulta importante explicar a los pacientes y a los cuidadores que inicialmente la aplicación suele ocasionar molestias, para así aumentar la adherencia. También consideraron el beneficio de poder utilizarlos en zonas específicas del cuerpo y de ser ahorradores de CT. Sin embargo, algunos miembros del panel

consideraron que la formulación ungüento no suele ser bien aceptada, principalmente cuando se indica en la cara, por la sensación de grasitud en el sitio de aplicación.

Uso de recursos:

El panel consideró que, si bien no son fármacos de alto costo, resultan más caros que los CT, sin embargo, la posibilidad de utilizarlos en ciertas zonas del cuerpo más delicadas justifica su uso. Por otro lado, mencionaron que, al controlar el brote de la enfermedad, reducirían los gastos en consultas en el sistema de salud, el ausentismo laboral y escolar, así como la necesidad de otras intervenciones farmacológicas.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que los ITC son efectivos en el control del brote, y pueden ser utilizados en zonas de piel delicada, lo que resulta en una ventaja respecto a los CT. Sin embargo, la adherencia al tratamiento podría afectarse por la irritación que suelen generar al inicio del tratamiento. Anticipar este efecto al paciente y cuidador puede resultar en una buena estrategia para la continuidad de su uso. El costo mayor con relación a los CT se vería justificado por los beneficios de poder utilizarlo en estas zonas de piel fina y la posibilidad de reducir el uso de CT.

PC 6. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de vendajes húmedos oclusivos comparado con cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 10

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica con eccemas recalcitrante, **se sugiere** el uso de vendajes húmedos oclusivos con corticoides tópicos y/o emolientes.

100% acuerdo
Consenso de expertos

Comentario:

Los vendajes húmedos oclusivos tienen como ventajas lograr una restauración rápida de la barrera cutánea, calmar el prurito y evitar el rascado.

Para realizar el vendaje húmedo oclusivo se aplica el emoliente y/o una capa delgada de CT de baja a moderada potencia sobre el área a tratar, ésta se cubre con un vendaje ligeramente humedecido con agua potable o solución fisiológica y, finalmente, se coloca un vendaje seco, dejándolo actuar durante toda la noche. Se puede usar hasta por dos semanas, debido a los efectos adversos propios del procedimiento (maceración de la piel y riesgo de sobreinfección), así como a los de los CT usados en forma oclusiva.(36)

Debido a la falta de estudios en humanos y al mayor riesgo de absorción sistémica, no se utilizan los ITC en vendaje oclusivo. Tampoco hay estudios con los IFD4 en esta modalidad de indicación.(37)

Marco Etd :

Resumen de hallazgo:

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que se trata de una práctica engorrosa. Sin embargo, su uso aliviaría los síntomas, produciendo sensación de bienestar y disminuyendo el rascado nocturno. Resultaría una intervención valiosa por períodos cortos y en superficies no muy extensas. Consideraron en su mayoría, que su indicación sería para casos seleccionados, con enfermedad recalcitrante o zonas liquenificadas.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que resulta una práctica tediosa, muchas veces no aceptada por los pacientes, sobre todo los niños. Sin embargo, los beneficios en la calidad de vida, sobre todo el rascado nocturno, justificaría su uso, aumentando la adherencia a esta intervención.

Uso de recursos:

El panel consideró que esta práctica no resulta costosa, siendo importante el beneficio que ofrecería.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que, si bien el vendaje oclusivo resulta una práctica relativamente engorrosa para realizar, el beneficio que generaría en la calidad de vida y la disminución del rascado nocturno, así como su bajo costo, justificaría su uso.

PC 7. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de crisaborol comparado con corticoides tópicos, es eficaz para mejorar las lesiones y
--

el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 11

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica leve a moderada con exacerbaciones **se sugiere** el uso de crisaborol al 2% en ungüento, teniendo en cuenta los costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.

100% acuerdo

Consenso de expertos

Comentario:

Se encuentra aprobado por ANMAT para su uso en mayores de 3 meses de edad, con DA leve a moderada, y menos del 40 % de superficie corporal afectada.(38)

Se debe colocar una película fina en las áreas comprometidas, 2 veces por día, preferentemente 15 minutos antes de colocar los emolientes.(33) El ardor y dolor local en el sitio de la aplicación son los efectos más frecuentemente reportados durante su uso.

Marco Etd :

Resumen de hallazgo:

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

Balance entre beneficios y daños:

La mayoría del panel consideró que esta intervención resultaría útil en algunos casos particulares; como personas que no responden al tratamiento con reactivo con CTo al tratamiento proactivo, constituyendo una opción previa al tratamiento sistémico. Permitiría el control del brote, mejoraría el prurito y la calidad de vida de los pacientes, sin considerables efectos adversos, excepto la irritación al inicio del tratamiento. Sin embargo, algunos miembros del panel consideraron que no resulta más eficaz que el resto de los antiinflamatorios tópicos y falta evidencia que avale su uso.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró en su mayoría que su uso sería aceptado por los pacientes al ser bien explicados sus beneficios y advirtiéndoles el malestar inicial que puede generar. Sin embargo, algunos miembros manifestaron que la irritación inicial que genera, sumada al costo, podría afectar la aceptación del fármaco por parte de pacientes y cuidadores.

Uso de recursos:

El panel consideró en su mayoría que el crisaborol aumentaría el costo general del tratamiento en pacientes con DA.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que, si bien no hay evidencia que compare la eficacia del crisaborol con otros antiinflamatorios tópicos, este fármaco sería útil en el tratamiento de algunos pacientes con DA, aunque su costo podría ser una limitante para su uso.

Recomendación 12

En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica, **se sugiere** el tratamiento proactivo para prevenir nuevas exacerbaciones.

100% acuerdo

Consenso de expertos

Comentario:

El tratamiento proactivo consiste en mantener una actitud proactiva, en las zonas recalcitrantes de eccema, para prevenir las exacerbaciones, colocando cremas con CT, ITC o IFD4, en forma intermitente, una vez controlado el brote. Si se utilizan CT, estos se deben colocar 2 veces por semana, mientras que los ITC se colocarán entre 2 a 3 veces por semana, tenga o no lesión de eccema en el momento de la aplicación. El crisaborol también puede utilizarse como tratamiento proactivo, una vez por día. El tiempo máximo recomendado del tratamiento proactivo realizado con CT es de 4 meses, mientras que con los ITC y los IFD4, es de un año.(39)(12)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

La siguiente recomendación surge del consenso de expertos.

Balace entre beneficios y daños:

El panel consideró en su mayoría que el uso intermitente de estos fármacos limitaría sus efectos adversos y evitaría la frecuencia y severidad de nuevos brotes. Además, el tratamiento proactivo ahorraría el uso de antiinflamatorios tópicos. Por otro lado, mencionaron que sería útil su uso en zonas de eccemas recurrentes. Un participante, sin embargo, consideró que no encontraba evidencia respecto a su uso.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que el uso del tratamiento proactivo sería muy bien aceptado por los pacientes debido a los beneficios que genera.

Uso de recursos:

El panel consideró que esta intervención reduciría los costos globales del tratamiento ya que disminuiría la frecuencia de los brotes y permitiría un ahorro en el uso de antiinflamatorios tópicos.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que el tratamiento proactivo representa una intervención aceptada por los pacientes, de bajo costo, que disminuiría la aparición de brotes y el uso de antiinflamatorios tópicos.

c. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS CLÁSICOS

Introducción:

Se debe considerar el tratamiento sistémico (fototerapia y/o drogas inmunomoduladoras/inmunosupresoras) en aquellos pacientes con DA moderada a severa que no logran un control adecuado de su enfermedad con el uso correcto de emolientes asociados a terapia tópica; y/o cuando su DA tenga un impacto negativo significativo en su calidad de vida.

Fototerapia:

Una de las primeras estrategias terapéuticas sistémicas que se puede utilizar en pacientes con DA moderada a severa es la fototerapia. Ésta presenta un efecto inmunosupresor local (mediante la inhibición de citoquinas inflamatorias, al inducir la apoptosis de linfocitos T y de sustancias proinflamatorias, entre otras) y antiproliferativo (al inhibir la proliferación celular de los queratinocitos) y también reduce la colonización por *S. aureus*, teniendo un efecto beneficioso sobre el mantenimiento del microbioma.(40)(40)(41)

La terapia PUVA (psoraleno + radiación ultravioleta tipo A) ha sido descrita como una opción para la población adulta con DA, sin embargo, los efectos adversos limitan su uso. Si bien tanto la radiación ultravioleta tipo A 1 (UVA1) como la radiación ultravioleta tipo B de banda angosta (UVBnb) han sido descriptos para el tratamiento de la DA moderada a severa, la UVA1 (340-400 nm) se prefiere para controlar los episodios agudos de DA, mientras que la fototerapia UVBnb (311 nm) es más efectiva para pacientes con lesiones crónicas y como terapia de mantenimiento.(42)

La fototerapia está contraindicada de manera absoluta en pacientes con genodermatosis con alteración de la reparación del ADN (como el xeroderma pigmentoso y el síndrome de Bloom, entre otros), y en forma relativa en el síndrome del nevo displásico familiar, en enfermedades fotosensibles (como por ejemplo, el lupus eritematoso), y en pacientes con antecedentes personales de melanoma u otros cánceres de piel.(43)

Dentro de los efectos adversos esperables se encuentra el eritema leve a moderado que se puede observar entre las 2 y 6 horas de la irradiación y que resuelve en 48 horas. Menos frecuentemente se observan: prurito, ampollas, xerosis, queratitis,

conjuntivitis y aparición de lentigos. El riesgo de carcinogénesis es mayor con PUVA (más de 150 sesiones) pero no se ha observado con el uso de UVA1 ni con UVBnb.(43)

Las principales drogas inmunosupresoras y/o inmunomoduladoras incluidas en este grupo son: ciclosporina (CsA), metotrexato (MTX), azatioprina (AZA) y corticoides sistémicos (CTs).

Hemos decidido no incluir al mofetil micofenolato (MMF) en estas guías debido a la poca experiencia de los expertos en su uso.

Se describe a continuación el mecanismo de acción de cada una de ellas:

Ciclosporina:

La CsA es un fármaco inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina, de acción rápida y eficaz para tratar diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Actúa mediante la inhibición de la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos, también regula los queratinocitos y las células endoteliales, disminuye la angiogénesis, los niveles de TNF- α y la producción de IL17, IL22 e IL2.(44,45)

Metotrexate:

El MTX es un antimetabolito análogo del ácido fólico, que posee una triple acción: antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunomoduladora/inmunosupresora. Se ha propuesto que el principal mecanismo de acción de esta droga (a dosis bajas) en la psoriasis y en otras enfermedades inflamatorias como la DA, estaría determinado por la inducción de apoptosis en los linfocitos activados o por la inhibición de la activación y expresión de ciertas moléculas de adhesión de los mismos.(46)(47)

Azatioprina:

Es un análogo sintético de las purinas con efecto inmunosupresor y antiinflamatorio. Su utilización en adultos y niños está menos estudiada. El empleo más seguro de este fármaco se debe al reconocimiento de los polimorfismos genéticos de una enzima clave en su catabolización, la tiopurina metiltransferasa (TPMT). La determinación del grado de actividad de esta enzima en cada sujeto parece ofrecer un uso más seguro, ya que su empleo está limitado fundamentalmente por el riesgo de mielosupresión.(48)(49)(50)

Corticoides sistémicos:

Los CTs, tras unirse a proteínas citoplasmáticas específicas, migran hacia el núcleo celular, donde, tras unirse al ADN, regulan la expresión de genes. Dentro de sus principales efectos, los CTs disminuyen la producción de moléculas proinflamatorias como las citocinas e IL, inhiben factores de la inflamación como prostaglandinas y afectan, además, la función de los linfocitos. tienen así, un efecto antiinflamatorio, inmunosupresor, antiproliferativo y vasoconstrictor.

Tabla 14: Tratamientos sistémicos clásicos: dosis, efectos adversos y monitoreo

CsA	
Vía / Dosis	Oral. Niños: 3-6 mg/kg/d, adultos: 150-300 mg/d; cada 12 horas. Cuando se logra una mejoría significativa y sostenida, la droga debe ser disminuida o suspendida. El tiempo máximo de uso continuado recomendado es de 12 meses.
Efectos adversos	Molestias gastrointestinales, cefalea, tremor y parestesias, síntomas gripales, hipertensión, nefrotoxicidad, hipertrigliceridemia, hiperkalemia, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia, hipertricosis, hiperplasia gingival, riesgo aumentado de infecciones, linfoma y cáncer de piel. Idealmente, no se asocia con fototerapia, por posible carcinogénesis. Categoría C embarazo.
Monitoreo	Basal: medida de presión arterial, hemograma, plaquetas, función renal y hepática, perfil lipídico, ionograma, uricemia, orina completa y prueba de sensibilidad a la tuberculina (PPD). Seguimiento: medida de presión arterial en cada visita, laboratorio cada 2 semanas durante los primeros 2-3 meses, luego mensual, PPD anual. Suspender o reducir la dosis si la creatinina aumenta $\geq 30\%$ respecto del valor basal. Ante respuesta terapéutica inadecuada determinar ciclosporinemia.
MTX	
Vía / Dosis	Oral, subcutánea o intramuscular. Niños: 0,2-0,7 mg/kg, adultos: 7,5-25 mg; en una única dosis semanal (si hubiera intolerancia gastrointestinal: dividir dosis oral total semanal en 3 tomas administradas cada 12 h). La suplementación con ácido fólico oral reduce la posibilidad de aparición de efectos adversos hematológicos y gastrointestinales. La dosis recomendada es de 5 mg/d VO, 24-48 horas luego de la administración del MTX.
Efectos adversos	Náuseas, vómitos y diarrea, estomatitis ulcerativa, mal estado general, escalofríos, fiebre, mareos, riesgo de infección y malignidades, ulceración y sangrado gastrointestinal, fotosensibilidad, alopecia, fibrosis pulmonar y neumonitis intersticial, aumento de las enzimas hepáticas y citopenias. Categoría X embarazo.

Monitoreo	<p>Basal: hemograma, plaquetas, función hepática y renal, serologías hepatitis B y C, PPD y radiografía de tórax. HIV, test de embarazo. Interconsulta con neumonología en pacientes con asma o tos crónica.</p> <p>Seguimiento: hemograma, plaquetas y función hepática semanal durante 2-4 semanas (y una semana luego de cada incremento de dosis), luego cada 15 días durante el segundo mes, y cada 2-3 meses mientras recibe una dosis estable. La función renal se solicita cada 3 a 12 meses y anualmente se repite la PPD.</p> <p>Debido a que las enzimas hepáticas aumentan transitoriamente después de la ingesta del MTX; obtener resultados de laboratorio 5-7 días después de la última dosis</p> <p>Elevaciones significativas de las enzimas hepáticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si excede X2 el valor normal, controlar con mayor frecuencia - Si excede X3 el valor normal, reducir la dosis y volver a controlar - Si excede X5 el valor normal, discontinuar 										
AZA											
Vía / Dosis	Oral. Niños: 1-4 mg/kg/d, adultos: 1-3 mg/kg/d; en una única dosis diaria.										
Efectos adversos	Comunes y dosis dependientes: náuseas, vómitos y otras molestias gastrointestinales. Menos frecuentes: cefalea, reacciones de hipersensibilidad, leucopenia, aumento de transaminasas y pancreatitis. Riesgo aumentado de malignidades cutáneas y linfoproliferativas. No utilizar en forma simultánea con fototerapia, por la posible fotocarcinogénesis. Categoría D embarazo.										
Monitoreo	<p>Basal: dosaje de TPMT, hemograma, plaquetas, función hepática y renal, serologías hepatitis B y C, PPD. HIV, test de embarazo.</p> <table border="0" data-bbox="354 1518 1394 1870"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><u>Dosaje de TPMT</u></th> <th style="text-align: left;"><u>Dosis de azatioprina</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal: > ó = 15,4 U/ml</td> <td>2,5 mg/kg/d</td> </tr> <tr> <td>11,9-15,3 U/ml</td> <td>2-2,5 mg/kg/d</td> </tr> <tr> <td>6-11,8 U/ml</td> <td>1 mg/kg/d</td> </tr> <tr> <td>< 5,9 U/ml</td> <td>Contraindicada</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguimiento: hemograma, plaquetas, función hepática y renal cada 2 semanas los primeros 2 meses, mensual los siguientes 4 meses y luego</p>	<u>Dosaje de TPMT</u>	<u>Dosis de azatioprina</u>	Normal: > ó = 15,4 U/ml	2,5 mg/kg/d	11,9-15,3 U/ml	2-2,5 mg/kg/d	6-11,8 U/ml	1 mg/kg/d	< 5,9 U/ml	Contraindicada
<u>Dosaje de TPMT</u>	<u>Dosis de azatioprina</u>										
Normal: > ó = 15,4 U/ml	2,5 mg/kg/d										
11,9-15,3 U/ml	2-2,5 mg/kg/d										
6-11,8 U/ml	1 mg/kg/d										
< 5,9 U/ml	Contraindicada										

	bimensual mientras dure el tratamiento o cuando se incremente la dosis. PPD anual.
Monitoreo	Basal: hemograma, plaquetas, función hepática y renal, PPD. Seguimiento: hemograma, plaquetas, función hepática y renal cada 2 semanas el primer mes, mensual los siguientes 3 meses y luego cada 2-3 meses. PPD anual.
CTs	
Vía / Dosis	Oral. Prednisolona: 0,5-1 mg/kg/d, en una única dosis matinal. Indicar en cursos cortos (< 3 semanas) para un rápido control de brotes agudos o en la transición hacia otros tratamientos sistémicos.
Efectos adversos	<i>Dermatológicos:</i> eritema facial, flushing, acné, atrofia cutánea, estrías, hipertrichosis/hirsutismo, retraso en la curación de heridas. <i>Gastrointestinales:</i> aumento del apetito, náuseas, vómitos, gastritis, reflujo gastrointestinal, úlcera gástrica y perforación intestinal. <i>Metabólicos/endocrinológicos:</i> aumento de peso, dislipemia, retraso del crecimiento en niños, intolerancia a la glucosa/diabetes, síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal, hábito cushingoide. <i>Psiquiátricos:</i> labilidad emocional/cambios de conducta, alteración del sueño, depresión. <i>Neurológicos:</i> cefalea, parestesias, tremor, pseudotumor cerebral. <i>Cardiovasculares:</i> hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, edema periférico, aumento del riesgo trombótico. <i>Oftalmológicos:</i> cataratas y glaucoma. <i>Osteomusculares:</i> necrosis aséptica/osteonecrosis, osteopenia/osteoporosis, miopatía, mialgia. Otros: enfermedad renal crónica, anormalidades electrolíticas, linfopenia, infecciones e inmunosupresión.
Monitoreo	Basal: Control de la tensión arterial (TA), hemograma, plaquetas, función renal, serologías hepatitis B y C, PPD. Solicitar HIV y test de embarazo: su positividad no contraindica su uso, pero debe manejarse con más cautela. Seguimiento: Pacientes con uso prolongado solicitar: cortisol basal para evaluación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. Control de la TA. Control oftalmológico. Evaluación de la densidad ósea y metabolismo fosfocálcico. Evaluación de la velocidad de crecimiento en los niños.

PC 8. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de fototerapia comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 13

En niños/as, adolescentes y adultos con DA moderada a severa **se sugiere** el uso de fototerapia, teniendo en cuenta costos, disponibilidad y preferencias del paciente.

100% acuerdo

Consenso de expertos

Comentario:

La fototerapia, cuando está disponible, es una herramienta segura y efectiva en aquellos pacientes que no han respondido a la optimización de los tratamientos tópicos y emolientes.

La UVBnb puede utilizarse desde edades tempranas, mientras que la PUVAterapia se recomienda en mayores de 12 años. Se debe limitar el uso de las fototerapias con UVA por el riesgo de carcinogénesis.

La UVA1 se encuentra recomendada para DA aguda, mientras que la UVBnb es más efectiva en las formas crónicas de la enfermedad.

Se deben esperar al menos 12 semanas de tratamiento, con una frecuencia 2 a 3 sesiones semanales, para ver una respuesta satisfactoria.(51)

La fototerapia puede utilizarse sola o en combinación con emolientes, CT, CTs, MTX y dupilumab. No se recomienda su uso concomitante con CsA, mofetil micofenolato o AZA.(52)(43)

Puede utilizarse en mujeres embarazadas y durante la lactancia. En estos casos, debe suplementarse a los pacientes con ácido fólico 0,8 mg/día por la depleción que se produce con las dosis acumulativas.(43)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que los pacientes con DA moderada y formas crónicas, mejorarían con el uso de la fototerapia, con mínimos riesgos, pudiendo ésta ser utilizada como terapia coadyuvante.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró en su mayoría que la aceptación de la intervención por parte del paciente y su cuidador depende fundamentalmente de la accesibilidad a la misma, siendo menor en niños.

Uso de recursos:

El panel consideró que las sesiones son costosas, considerando el valor del equipo de fototerapia, los recursos tanto edilicio como humano necesarios, el traslado del paciente al centro de fototerapia y los días laborales perdidos, entre otros. Sin embargo, algunos miembros del panel consideraron que su uso disminuye el gasto en el resto del tratamiento y en complicaciones derivadas de los otros tratamientos sistémicos.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que la fototerapia es una intervención efectiva para pacientes con DA moderada, con mínimos riesgos, pudiendo ser utilizada como coadyuvante de otras terapias. Sin embargo, la accesibilidad a la misma y sus costos podrían ser una limitante para su uso.

Recomendación 14

En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa **se recomienda** el uso de inmunosupresores/inmunomoduladores sistémicos* para mejorar el brote, disminuir el prurito y mejorar la calidad de vida.

*tratamientos sistémicos clásicos, biológicos e inhibidores de JAK

100% acuerdo

Motherhood statement

Comentario:

A aquellos pacientes con DA moderada que, pese a los tratamientos locales anteriormente descritos y/o fototerapia, continúan con índices severos de calidad de vida (DLQI/CDLQI) se los considera también candidatos para tratamiento sistémico.(53)

PC 9. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de ciclosporina comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 15

En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa, **se recomienda** el uso de ciclosporina oral, teniendo en cuenta costos, disponibilidad y preferencias del paciente.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia moderada

Comentario:

La CsA es la única droga aprobada por ANMAT y FDA, dentro de los tratamientos sistémicos clásicos, para el tratamiento de la DA.

Se debe considerar a la CsA como una de las drogas sistémicas de primera elección en pacientes con brotes agudos de DA.(54)

La CsA se indica por vía oral y las presentaciones comerciales disponibles son solución oral y cápsulas. Habitualmente se observa una disminución del prurito y de las lesiones cutáneas entre las 2 y 6 semanas de iniciado el tratamiento, alcanzando su máximo efecto entre las 6 y 8 semanas. Cuando se logra una mejoría significativa y sostenida, se debe proceder a la disminución de la dosis y/o su suspensión. El tiempo máximo de uso continuado recomendado es de un año.(44)(45)(55)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

- Probablemente genere mejoría clínica evaluado con: EAV para prurito, pérdida de sueño y calidad de vida (Índice de Discapacidad del Eczema (por sus siglas en inglés, EDI) y Perfil de Impacto por Enfermedad del Reino Unido (por sus siglas en inglés, UKSIP)): DME -2,1 (IC95% -2,66 a -1,36). *Certeza moderada.*

Balance entre beneficios y daños:

El panel manifestó que el uso de CsA es útil en pacientes con DA severa, para resolución rápida del brote, aunque es necesario monitorear los efectos adversos. Las dosis bajas y el tiempo limitado de uso resultan importantes para reducir los riesgos.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel manifestó que en general la intervención suele ser bien aceptada por los beneficios que genera, aunque el conocimiento de los posibles efectos adversos, su costo y la necesidad de monitoreo del tratamiento pueden ser una barrera para la adherencia al mismo. Consideran en su mayoría que una buena relación médico-paciente resulta muy importante para salvar estas barreras.

Uso de recursos:

El panel consideró que el uso de la CsA resulta en un alto costo, que recae generalmente en los pacientes. Algunos miembros del panel consideraron, sin embargo, que al controlar en forma temprana el brote, también permite ahorrar gastos y evitar potenciales complicaciones.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que el uso de la CsA en pacientes con DA severa resulta en un balance de beneficios/riesgos positivo, aunque es fundamental monitorear los efectos adversos y limitar las dosis y el tiempo de tratamiento. Suele ser una intervención bien aceptada, aunque sus costos pueden ser una limitante.

PC 10. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de metotrexato comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 16

En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa **se sugiere** el uso del metotrexato, teniendo en cuenta costos, disponibilidad y preferencias del paciente.

100% acuerdo

Consenso de expertos

Comentario:

El MTX es una droga de uso *off label* para el tratamiento de la DA. Puede asociarse a fototerapia si el paciente lo requiere y se utiliza tanto en niños como en adultos.

Es un fármaco de elección para aquellos pacientes con DA moderada a severa con formas crónicas (liquenificadas) y/o numulares, que pueden tolerar una mejoría lenta y progresiva, ya que la máxima efectividad clínica de este fármaco se evidencia entre las 8 y 12 semanas de uso.(47)

También se utiliza el MTX como terapia de mantenimiento, luego de haberse controlado el brote agudo con un curso corto de CTs o CsA.(48)(46)

Recomendación para planificación familiar: suspender el MTX 3 a 6 meses antes en mujeres y 3 meses antes en hombres.(12)

A las dosis recomendadas es una medicación segura, efectiva y bien tolerada en niños, con una eficacia similar a la de la CsA.(56)(47)

No está permitido su uso en mujeres embarazadas.

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que, si bien su uso es *off label*, es una droga efectiva en los pacientes con DA, especialmente aquellos con formas crónicas, es de fácil posología y tiene un buen perfil de seguridad, resultando importante realizar el monitoreo recomendado para prevenir la aparición de efectos adversos.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que su forma de administración podría resultar un facilitador para la adherencia al tratamiento, y que es un tratamiento ampliamente aceptado en general.

Uso de recursos:

El panel consideró que es una intervención económica. Además, el buen control de la enfermedad resulta en una disminución de gastos en tratamientos locales.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que si bien el uso del MTX es una indicación *off label* para el tratamiento de la DA, resulta una intervención efectiva, con pocos efectos adversos, fácil de administrar, generalmente aceptada por los pacientes y de bajo costo.

PC 11. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de azatioprina comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 17

En niños/as adolescentes y adultos con DA severa, **se recomienda** el uso de azatioprina, teniendo en cuenta costos, disponibilidad y preferencias del paciente.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia moderada

Comentario:

El uso de AZA para DA es *off label*. Al igual que el MTX es una droga útil para las formas crónicas de DA y para el mantenimiento a largo plazo.(47)

Se espera que el paciente responda entre las 8 y 12 semanas de iniciado el tratamiento.

Se sugiere la medición de la enzima TPMT basal, para ajuste de dosis, minimizar los efectos adversos y realizar seguimiento (ver tabla 14). Si no hay posibilidad de hacerlo, se comenzará con dosis bajas (50 mg/d).(49)

Evitar el uso combinado con fototerapia y con vacunas a virus vivos atenuados.(50)

Puede utilizarse en mujeres embarazadas siempre que no sea posible indicar CsA, que sería la droga de elección. No se observaron efectos teratogénicos con el uso de AZA, pero sí partos prematuros. No está recomendada en la lactancia.(57)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

- Probablemente genere mejoría clínica evaluado con: SASSAD. DME: -0,57 (IC95% -0,99 a -0,15). *Certeza moderada.*

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que, a pesar de que el uso de AZA es *off label*, puede resultar beneficioso en pacientes que necesiten terapia inmunosupresora. Sin embargo,

algunos miembros consideraron que, debido a sus posibles efectos adversos, considerarían su uso sólo ante el fracaso del resto de los inmunosupresores clásicos (CsA y MTX).

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que la intervención es de fácil administración por lo que podría ser bien aceptada, aunque puede generar dudas en los pacientes con relación a los riesgos que genera.

Uso de recursos:

El panel consideró, en su mayoría, que la intervención resulta de un costo moderado.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que la AZA es una alternativa terapéutica en pacientes con DA severa, aunque sus efectos adversos y costos moderados podrían limitar su uso.

PC 12. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa, el uso de corticoides sistémicos comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 18

En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa **se sugiere** el uso de corticoides orales sólo durante el brote agudo y por un corto período de tiempo.

100% acuerdo

Consenso de expertos

Comentario:

El uso de CTs debería limitarse a períodos de tiempo cortos (menos de 3 semanas), como puente en la transición a otra medicación sistémica, durante los brotes agudos, a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día. Pueden suspenderse, sin descenso progresivo, cuando el tratamiento no supere las 3 semanas. El comienzo de acción es rápido y en el caso de cursos cortos no requiere monitoreo de laboratorio. Si se utilizan por tiempo prolongado, hay que controlar la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Los CTs no inducen remisión de la enfermedad y el rebrote luego de su suspensión es muy frecuente. Pueden combinarse con cualquiera de los otros tratamientos para DA.(47)(58)

Los CTs pueden utilizarse con precaución en mujeres embarazadas y durante la lactancia, sólo como terapia de rescate, y a dosis que no superen los 0,5 mg/kg/día.

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que los cursos cortos de CTs pueden ser efectivos durante el brote agudo en pacientes con DA, evitando sus complicaciones. Destacó que su rol principal sería el de servir como puente para otras terapias sistémicas. Manifestó también que el riesgo relacionado con su utilización está asociado fundamentalmente al uso crónico y/o a la automedicación.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que la intervención suele ser muy bien aceptada por los rápidos beneficios que genera, aunque existen pacientes que presentan temor a este grupo de drogas (corticofobia).

Uso de recursos:

El panel consideró que los CTs son drogas económicas y ampliamente disponibles. Además, su uso podría disminuir los gastos asociados a las complicaciones del brote.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que, si bien no existe evidencia para su uso, los cursos cortos de CTs podrían resultar útiles para el tratamiento de los brotes de DA, de bajo costo y serían en general bien aceptados por los pacientes. El uso prolongado y la automedicación son situaciones que se deben controlar cuidadosamente para evitar efectos indeseables.

d. NUEVOS TRATAMIENTOS: BIOLÓGICOS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS

Introducción:

Las nuevas terapias sistémicas para pacientes con DA moderada a severa han sido desarrolladas para controlar la enfermedad de manera más eficaz, permitiendo períodos más prolongados sin síntomas y minimizando los efectos tóxicos de las otras drogas.

Todas ellas poseen una gran efectividad, comparadas con las drogas sistémicas clásicas o tradicionales, permitiendo un tratamiento mucho más personalizado y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Serán utilizadas según el grado de severidad de la enfermedad, localización y extensión de la misma, edad del paciente y comorbilidades presentes. Muchas ya han sido aprobadas para diferentes edades, en diversos países, según los entes regulatorios de cada uno; mientras que otras se encuentran en las últimas fases de investigación.(59)

Surgen así las terapias dirigidas hacia las numerosas moléculas que intervienen en la inflamación de tipo 2, vía central en la patogenia de la DA. Los primeros fármacos en desarrollarse y aprobarse fueron los biológicos, con un espectro de acción más selectivo y efecto más inmunomodulador que inmunosupresor. Otro grupo de drogas desarrolladas y aprobadas posteriormente son las pequeñas moléculas, también conocidas como inhibidores de JAK (JAKi), con un espectro de inhibición de citoquinas más amplio, y un efecto más inmunosupresor que inmunomodulador.

1. Biológicos: Dupilumab.

Está aprobado por ANMAT en nuestro país, para adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 meses. Es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe citoquinas específicas. Ejerce su mecanismo de acción bloqueando un receptor IL4R α e inhibe la señal de IL4 e IL13. Es un tratamiento seguro y eficaz. Alivia el prurito crónico, dolor en la piel, alteración del sueño y mejora la función de barrera cutánea, además de reducir la colonización por *S. aureus* incrementando la diversidad microbiana en la piel de los pacientes con DA. (60)(61)(62) Se aplica en forma parenteral, subcutánea (SC). Este fármaco tiene la ventaja de no presentar interacciones medicamentosas y de no requerir monitoreo de laboratorio.

Durante su administración, pueden utilizarse vacunas inactivadas sin disminución significativa de su inmunogenicidad, tanto en niños como en adultos.(63)(64)

2. JAKi: Baricitinib, Upadacitinib y Abrocitinib.

El baricitinib se encuentra aprobado en nuestro país por ANMAT para adultos mientras que el upadacitinib y el abrocitinib lo están para adolescentes a partir de los 12 años y adultos. Son moléculas que ejercen un rápido control de los síntomas interrumpiendo las señales de la inflamación cutánea, aliviando el prurito crónico, dolor en la piel, alteración del sueño y mejorando la función de barrera cutánea.(60)

La familia *Janus kinasas* (JAK1,JAK2, JAK3 y tirosina kinasa TYK2) ejerce su mecanismo de acción bloqueando directamente las proteínas JAK/STAT que son activadas intracelularmente, y cuyas citoquinas *target* son principalmente las IL4, IL13, IL31 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP).

Interacciones medicamentosas: Es importante antes de su administración chequear las interacciones medicamentosas con otros fármacos ya que la mayoría de su metabolismo tiene lugar en el citocromo P450 (CYP) 3A4 y, en menor medida, en el citocromo CYP2C19. Esto hace que se deban hacer ajustes estrictos de dosis cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4 o con inhibidores potentes del CYP2C19.(65)(66)

Vacunación: Chequear el calendario de vacunación y completarlo antes de iniciar el tratamiento. Evitar vacunas a virus vivos. Pueden indicarse vacunas inactivadas, teniendo en cuenta que, aplicadas intra-tratamiento, su inmunogenicidad puede ser menor.

Vacunar contra el virus del herpes zoster, si el paciente pertenece a grupo de riesgo. El tratamiento se interrumpirá momentáneamente en el caso de que el paciente presente un herpes zoster, hasta su resolución.(66)

Neoplasias: Contraindicado su uso en pacientes con cáncer activo. Realizar *screening* de neoplasias más frecuentes para edad y sexo. Aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma, por lo que se sugiere control dermatológico periódico.(66)

Seguridad de los JAKi

Recientes publicaciones (revisiones sistemáticas y metaanálisis) demostraron la seguridad de estos fármacos para todas sus indicaciones, incluyendo DA, en cuanto a eventos cardiovasculares y tromboembólicos.(67)(68) Debe tenerse especial cuidado en los pacientes mayores de 65 años, ya que este grupo es más susceptible a presentar efectos colaterales.

Además:

Evaluar riesgo de trombosis, ya que en pacientes predispuestos (mujeres, fumadores, toma de anticonceptivos, antecedentes de trombosis venosas profundas), el riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP) es mayor.

Evitar su uso en pacientes con infecciones severas o crónicas (tuberculosis, micosis profundas).

Evaluar riesgo beneficio en pacientes con enfermedad renal, gastrointestinal (diverticulitis, por el riesgo de perforación intestinal) y/o cardiológicas previas.

Evaluar riesgo beneficio en pacientes con malignidades actuales o pasadas.(67)(68)

En las tablas que se encuentran a continuación se describen las dosis, vías de administración, eventos adversos y monitoreo necesario de estos nuevos fármacos.

Tabla 15: Dosis y vías de administración de biológicos y pequeñas moléculas (Aprobadas por ANMAT en nuestro país)

Medicación	Edad/Peso	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento	Vía de administración
Dupilumab	≥ 18 años 6 -17 años ≥ 60 kg	600 mg	300 mg cada 2 semanas	SC
	12 - 17 años < 60kg	400 mg	200 mg cada 2 semanas	SC

	6 - 11 años 15 a 60 kg	Día 0: 300 mg Día 14: 300 mg	300 mg cada 4 semanas	SC
	6 meses a 5 años: 5 a 15 kg 15 a 30 kg	200 mg 300 mg	200 mg cada 4 semanas 300 mg cada 4 semanas	SC
Upadacitinib	12 - 18 años	15 mg/día	15 - 30 mg/día	Oral
	18 - 65 años	15 - 30 mg/día	15 - 30 mg/día	Oral
	> 65 años	15 mg/día	15 - 30 mg/día	Oral
Abrocitinib	12 - 18 años	100 mg/día	100 - 200 mg/día	Oral
	18 - 65 años	200 mg/día	100 - 200 mg/día	Oral
	> 65 años	100 mg/día	100 - 200 mg/día	Oral
Baricitinib	18 años	4 mg/día	2 - 4 mg/día	Oral

Fuente: (69)(70)(71)(72)

Tabla 16: Eventos adversos más frecuentes descritos en los ensayos clínicos y monitoreo necesario de biológicos y pequeñas moléculas.

Droga	Efectos adversos más frecuentes	Monitoreo de laboratorio
Dupilumab	Reacción en el sitio de inyección, eosinofilia transitoria, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, herpes oral, conjuntivitis, cefaleas, artralgias.	Previo: Test de embarazo si corresponde. No requiere de otros laboratorios previos. De seguimiento: No requiere
Baricitinib	Elevación transitoria de la CPK, cefaleas, herpes zoster y simple, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, hipercolesterolemia, dolor abdominal.	Previo: Hemograma, hepatograma, función renal (urea, creatinina), perfil lipídico. Screening para TBC: Radiografía de tórax y PPD. Serologías para hepatitis B, C y HIV. Test de embarazo si corresponde. No se aconseja la evaluación de la CPK de rutina. Seguimiento: Hemograma, hepatograma, perfil lipídico a los 3 meses y luego cada 6 meses. Screening para TBC anual.
Upadacitinib	Acné, infecciones respiratorias del tracto superior, nasofaringitis, incremento transitorio de la CPK, hipercolesterolemia.	Ídem
Abrocitinib	Náuseas, nasofaringitis, cefaleas, acné, infección del tracto respiratorio superior, herpes zoster y simple, incremento transitorio de la CPK.	Ídem

fuentes: (73)(58)(72)(71)(70)

P13. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de dupilumab (anti IL4/IL13) comparado con placebo o cuidado

habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 19

En niños/as, adolescentes y adultos con DA severa candidatos a tratamientos sistémicos **se recomienda** el uso de dupilumab, considerando costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia moderada

Comentario:

Dentro de los tratamientos biológicos, el dupilumab es la única droga aprobada por ANMAT para DA moderada a severa en niños/as mayores de 6 meses, adolescentes y adultos. Está aprobado también para el tratamiento de asma moderada a severa en mayores de 6 años y rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave en adultos, cubriendo así todo el espectro de enfermedades con inflamación tipo 2 que pueden asociarse como comorbilidad atópica en los pacientes con DA.

Tener en cuenta que el inicio de acción de esta droga, en cuanto a la mejoría de las lesiones clínicas, puede demorarse hasta 24 semanas, por lo que se sugiere esperar el tiempo adecuado para evaluar la efectividad del tratamiento.

Viene en jeringas prellenadas de 200 y 300 mg para aplicación SC, esto puede ser un obstáculo y se debe consensuar con el paciente, sobre todo en los niños/as y en aquellos con fobia a las inyecciones.

La ventaja que ofrecen es que no requieren laboratorio inicial ni de seguimiento para monitoreo.(74)

En caso de presentarse conjuntivitis (uno de los efectos adversos más comunes), que suele ser de leve a moderada, puede tratarse con gotas oftálmicas sin necesidad de suspender el tratamiento en la mayoría de los casos.(75)

La combinación con CT, inmunomoduladores tópicos y fototerapia está bien establecida y podría usarse sin problema.(76)

Puede asociársele ciclosporina y metotrexate, como estrategia de optimización de uso, para lograr control de la enfermedad en caso de respuesta inadecuada o pérdida de eficacia.(77)

Si bien hay casos reportados de embarazadas con DA severa que recibieron dupilumab o se embarazaron durante el tratamiento, sin observarse daño fetal, por el momento, y a la espera de mayor evidencia, no se debe usar en este grupo de pacientes.(78)(57)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

El uso de dupilumab en pacientes con DA moderada-severa comparado con el placebo:

- Mejora los síntomas clínicos en el seguimiento a corto plazo (4 a 16 semanas): RR 3,04 (IC95% 2,51 a 3,69). *Certeza alta*.
- Existe incertidumbre acerca del efecto sobre la mejoría clínica en el seguimiento a largo plazo (6 a 13 meses): RR 2,59 (IC95% 1,87 a 3,60). *Certeza muy baja*.
- Disminuye el prurito: RR 2,96 (IC95% 2,37 a 3,70). *Certeza alta*.
- Disminuye la necesidad de utilizar medicación de rescate: RR 0,36 (0,28 a 0,46). *Certeza alta*.
- Mejora la calidad de vida: DM -4,8 (IC95% -5,55 a -4,06). *Certeza alta*.
- Podría aumentar la proporción de pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento: RR 1,29 (IC95% 0,62 a 2,72). *Certeza baja*.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que el dupilumab es una droga eficaz y segura para el tratamiento de DA severa, que genera un muy buen control de la patología.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que, si bien el modo de administración puede representar una barrera para su adherencia, especialmente en niños; el control de síntomas que genera la intervención aumenta su aceptación por parte de los pacientes.

Uso de recursos:

El panel consideró que la intervención tiene un alto costo. La mayoría consideró que al disminuir las complicaciones, podría implicar ahorros a largo plazo; sin embargo, algunos miembros estimaron que estos beneficios no serían suficientes para disminuir los costos, generando un gran incremento en los mismos. Debido a esto, un miembro del panel consideró que debería ser ofrecida a candidatos a terapia sistémica no respondedores o intolerantes a los inmunomoduladores clásicos.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que el dupilumab es una droga efectiva y segura para el tratamiento de pacientes con DA severa. Su vía de administración y costo podrían constituir barreras para su uso, sin embargo, el control de síntomas y la disminución de complicaciones que genera justificaría su uso.

P14. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de baricitinib (JAKi 1 y 2) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 20:

En adultos con DA severa candidatos a tratamientos sistémicos **se recomienda** el uso de baricitinib, considerando costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia moderada

Comentario:

El baricitinib es un JAKi de primera generación que bloquea de forma selectiva y reversible JAK 1 y JAK 2. Está aprobado por ANMAT en Argentina para el tratamiento de la DA moderada a severa en mayores de 18 años.

Su vía de administración oral puede resultar una ventaja para aquellos adultos que presentan fobia a las agujas.

Al igual que los otros JAKi, requiere monitoreo de laboratorio inicial y de seguimiento (ver tabla 16).

Se presenta en comprimidos de 2 y 4 mg. El comienzo de acción de la dosis de 4 mg demostró ser más rápida y efectiva, por lo que se considera de elección para iniciar el tratamiento. La dosis de 2 mg prefiere utilizarse en pacientes mayores de 75 años o con factores de riesgo para recibir JAKi. También como mantenimiento, una vez logrado el control de la DA.(66)

Los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados, similares a los observados con los otros JAKi excepto por un leve aumento de las plaquetas al inicio, transitorio y reversible, así como un mayor aumento del colesterol en comparación con los otros JAKi (ver tabla 16).(66)

Su ruta principal de eliminación es la vía renal, por lo que no presenta marcadas interacciones en la ruta metabólica mediada por el citocromo P 450 (solo un 10% se metaboliza por esta vía); no obstante, ocurre un aumento significativo de su vida media en pacientes con disfunción renal.(65)

Con respecto al uso conjunto con otras medicaciones, está estudiada la combinación con MTX para la artritis reumatoidea, no así para la DA.(76)

Debe evitarse la aplicación de vacunas a virus vivos o atenuados en los pacientes que reciben baricitinib.

Su uso está contraindicado en el embarazo y la lactancia.(76)

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

El uso de baricitinib en pacientes adultos con dermatitis atópica severa comparada con placebo:

- Probablemente genere una mejoría clínica, evaluada con respuesta a IGA: OR 3,19 (IC95% 2,12 a 4,79). *Certeza moderada.*
- Probablemente genere una mejoría clínica, evaluada con EASI: OR 2,90 (IC95% 2,08 a 4,04). *Certeza moderada.*

- No generaría una diferencia en relación con los eventos adversos generados: OR 1,02 (IC95% 0,84 a 1,21). *Certeza baja*.

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que el baricitinib es una droga eficaz y bien tolerada en pacientes con DA severa, aunque es necesario realizar monitoreo laboratorial de efectos adversos.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que el modo de administración oral podría favorecer la aceptación por parte de los pacientes. Varios miembros del panel consideraron que la necesidad de realizar laboratorios de control para monitoreo de su uso podría implicar una barrera para la adherencia al tratamiento, aunque una buena relación médico-paciente podría favorecerla.

Uso de recursos:

El panel consideró que el baricitinib es una droga de alto costo, aunque podría disminuir los costos a largo plazo al lograr un control precoz de la enfermedad y disminuir sus complicaciones. Un miembro del panel destacó que dado su costo, la intervención debería ser recomendada a candidatos a terapia sistémica no respondedores o intolerantes a inmunomoduladores clásicos.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que el baricitinib resulta una droga eficaz y bien tolerada. Su vía de administración oral hace que sea bien aceptada por los pacientes, aunque la necesidad de un laboratorio para monitorear efectos adversos puede representar una barrera para su uso. La droga presenta un alto costo, pero podría disminuir los costos a largo plazo al controlar precozmente la enfermedad y disminuir sus complicaciones.

P15. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de upadacitinib (JAKi 1) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 21:

En adolescentes y adultos con DA severa candidatos a tratamientos sistémicos **se recomienda** el uso de upadacitinib, considerando costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia moderada

Comentario:

El upadacitinib es un JAKi 1, aprobado por ANMAT para adolescentes y adultos con DA moderada a severa, candidatos a tratamiento sistémico, a partir de los 12 años. Se presenta, al igual que los otros JAKi, en comprimidos de 15 y 30 mg lo que facilita su administración (ver tabla 1). Si bien la dosis diaria indicada por prospecto es de 30 mg, ambas dosis mostraron efectos similares en cuanto a rapidez de acción y eficacia, lo que lleva a que se utilice la dosis de 15 mg inicialmente, para luego, si el paciente no logra un control adecuado de su DA, aumentarla a 30 mg. (66)

La dosis de 15 mg también se utiliza de inicio en los pacientes mayores de 65 años, adolescentes o en aquellos con factores de riesgo para recibir un JAKi.

Existen estudios comparativos entre upadacitinib 30 mg/día y dupilumab 300 mg cada 2 semanas, en adultos. En éstos se puede observar una mayor rapidez de acción a la semana 2 del upadacitinib con respecto al dupilumab, para luego igualarse la respuesta EASI 75 a la semana 24. Al igual que otros JAKi, requiere monitoreo de laboratorio inicial y de seguimiento. (76)

Los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados, similares a los observados con los otros JAKi excepto por el desarrollo de acné y cuadros de vías aéreas superiores (ver tabla 2). (66)

Es importante, antes de su administración, chequear las interacciones medicamentosas con otros fármacos ya que la mayoría de su metabolismo tiene lugar en CYP3A4 y, en menor medida, en el CYP2C19. (65)

Con respecto a la asociación con otras medicaciones, está estudiada la combinación con MTX para la artritis reumatoidea, no así para la DA. (76)

Debe evitarse la aplicación de vacunas a virus vivos o atenuados en los pacientes que reciben upadacitinib.

Su uso está contraindicado en el embarazo y la lactancia.

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

El uso de upadacitinib en pacientes con DA severa comparada con placebo:

- Probablemente produce una mejoría clínica, evaluada con respuesta a IGA: OR 14,6 (IC95% 10,8 a 20,73). *Certeza moderada.*
- Probablemente produce una mejoría clínica, evaluada por EASI: OR 13,75 (IC95% 10,61 a 17,83). *Certeza moderada.*
- Probablemente produce un moderado incremento de los eventos adversos: OR 1,46 (IC95% 1,20 a 1,79). *Certeza moderada.*

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que el upadacitinib es una droga efectiva, de rápido efecto y segura, aunque resulta necesario monitorear los efectos adversos.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que la vía de administración oral y su rápida eficacia podría favorecer la adherencia al tratamiento. Los laboratorios necesarios para el monitoreo de efectos adversos podrían constituir una barrera para su uso.

Uso de recursos:

El panel consideró que es una droga de alto costo, aunque algunos miembros consideraron que a largo plazo podría disminuir los costos generales del tratamiento. Un miembro del panel consideró que, dado su costo, lo recomendaría en candidatos a tratamientos sistémicos no respondedores o intolerantes a inmunomoduladores clásicos.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que el upadacitinib es una droga eficaz, de rápida acción, segura, aunque es necesario realizar laboratorios para monitoreo de efectos adversos. Concluyeron también que es una droga que sería aceptada por los pacientes por su vía de administración oral. Presenta un costo alto, aunque podría disminuir a largo plazo los costos generales del tratamiento.

P16. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de abrocitinib (JAKi 1) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Recomendación 22:

En adolescentes y adultos con DA severa, candidatos a tratamientos sistémicos, **se recomienda** el uso de abrocitinib, considerando costos, disponibilidad y preferencias de los pacientes.

100% acuerdo

Calidad global de la evidencia moderada

Comentario:

El abrocitinib es un JAKi 1, aprobado por ANMAT para adolescentes y adultos con DA moderada a severa a partir de los 12 años.

Se dispone de dos presentaciones, comprimidos de 100 y de 200 mg, para administración diaria vía oral (ver tabla 15).

Los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados, similares a los observados con los otros JAKi, excepto por los gastrointestinales, de los cuales las náuseas y vómitos se observaron con mayor frecuencia con abrocitinib (ver tabla 16).(66)

Se realizó un estudio comparativo entre dupilumab a dosis estándar y abrocitinib a dosis de 200 y 100 mg y placebo. Se pudo comprobar la mayor eficacia en cuanto a rapidez de acción de abrocitinib a las 48 horas con respecto a mejoría del prurito. Con relación a los objetivos secundarios (eficacia a largo plazo) de abrocitinib *versus* dupilumab, no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos.

Es importante antes de su administración chequear las interacciones medicamentosas con otros fármacos, ya que a mayoría de su metabolismo tiene lugar en CYP3A4 y, en menor medida, en CYP2C19.(65)

No hay trabajos que asocien abrocitinib con otras terapias sistémicas para el tratamiento de la DA, ni para el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias.(76) Debe evitarse la aplicación de vacunas a virus vivos o atenuados en los pacientes que reciben abrocitinib.

Su uso está contraindicado en el embarazo y la lactancia.

Marco Etd:

Resumen de hallazgo:

El uso de abrocitinib en pacientes con DA severa comparado con placebo:

- Probablemente produce una mejoría clínica, evaluada con respuesta a IGA: OR 4,81 (IC95% 3,30 a 7,01). *Certeza moderada*
- Probablemente produce una mejoría clínica, evaluada por EASI: OR 5,48 (IC95% 3,39 a 8,84). *Certeza moderada*
- Probablemente produce un importante incremento de los eventos adversos: OR 2,36 (IC95% 1,44 a 3,86). *Certeza moderada*

Balance entre beneficios y daños:

El panel consideró que el abrocitinib es una droga efectiva y segura.

Valoración de las preferencias de las personas:

El panel consideró que la vía de administración oral podría favorecer la adherencia al tratamiento, aunque el monitoreo de los efectos adversos por medio de laboratorios podría ser una barrera.

Uso de recursos:

El panel consideró que la droga tiene un alto costo. Un miembro del panel consideró que, dado su costo, recomendaría el uso de esta droga a candidatos a tratamientos sistémicos no respondedores o intolerantes a inmunomoduladores clásicos.

Conclusión del panel:

El panel concluyó que el abrocitinib es una droga eficaz, segura, aunque es necesario realizar laboratorios para monitoreo de efectos adversos. Concluyeron también que es una droga que sería aceptada por los pacientes por su vía de administración oral y que tiene un alto costo.

i. Tratamientos en desarrollo o en vías de aprobación:

En forma muy breve y esquemática abordaremos algunos de los tratamientos en desarrollo o en espera de aprobación, para el tratamiento de la DA. Si bien algunos de ellos ya están aprobados en otros países, ninguno de ellos está aprobado en la actualidad por ANMAT.

Tópicos:

Tabla 17: Tratamientos tópicos en desarrollo y/o en vías de aprobación.

Droga	Mecanismo de acción	Efecto principal
Ruxolitinib	JAKi 1 y 2	Impide la dimerización del STAT, evitando la producción de citoquinas proinflamatorias.
Roflumilast	IFD 4	Al bloquear la FD 4 intracelular, produce aumento del AMPc, evitando la producción de citoquinas proinflamatorias.
Tradipitant	Nk1 R (bloqueo del receptor de la neuroquinina 1)	Impide que la sustancia P se una al receptor de la neuroquinina, disminuyendo el prurito.
Serlopitant	Nk1 R (bloqueo del receptor de la neuroquinina 1)	Impide que la sustancia P se una al receptor de la neuroquinina, disminuyendo el prurito.
Tapiranof	AhR agonista (modulador del receptor de hidrocarburos de arilo)	Bloqueo de la respuesta inmune innata, con mejoría del prurito
Delgocitinib	Pan JAKi	Impide la dimerización del

		STAT, evitando la producción de citoquinas proinflamatorias.
Brepocitinib	Inhibidor JAK1/TYK receptor	Impide la dimerización del STAT, evitando la producción de citoquinas proinflamatorias.

Fuente:(79)

Sistémicos:

Biológicos

Todos de aplicación parenteral SC.

Tabla 18: Tratamientos biológicos en desarrollo y/o en vías de aprobación.

Droga	Mecanismo de acción	Efecto principal
Lebrikizumab	Anti IL13	Bloqueo de respuestas Th2
Tralokinumab	Anti IL13	Bloqueo de respuestas Th2
Nemolizumab	Anti receptor α de la IL31	Bloqueo de la IL31, que, al no poder unirse a su receptor, modula el prurito relacionado a esta citocina
Amlitelimab	Anti OX40L (bloquea el sitio de acción de OX40L)	Inhibidor del eje de la TSLP. Regulación decreciente de las vías inflamatorias Th2, Th1, Th17 y Th22. Bloqueo de la respuesta inmune adaptativa.
Rocatinlimab	Anti OX40 (bloquea OX40)	Inhibidor del eje de la TSLP.

	impidiendo su unión al receptor)	Regulación decreciente de las vías inflamatorias Th2, Th1, Th17 y Th22. Bloqueo de la respuesta inmune adaptativa.
--	----------------------------------	--

Fuente:(62)

Pequeñas moléculas

Todas de administración oral.

Tabla 19: Pequeñas moléculas en desarrollo.

Droga	Mecanismo de acción	Efecto principal
Etrasimod	Inhibidor S1P (esfingosina 1 fosfato)	S1P modula el tráfico de linfocitos de los ganglios a los tejidos, modulando la inflamación
Orismilast	IFD 4	Al bloquear la FD 4 intracelular, produce aumento del AMPc, evitando la producción de citoquinas proinflamatorias

Fuente:(62)(80)

5. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Fortalezas:

Esta GPC fue realizada con todo el rigor metodológico que exige el método GRADE. Participaron expertos de dos sociedades científicas diferentes: SAD y AAAAeIC.

Se tuvieron en cuenta los criterios evaluados en el AGREE II para que la guía cumpla con todos los requisitos exigidos por este instrumento de evaluación.

Los conflictos de intereses de los participantes fueron transparentados y reflejados.

Las recomendaciones se consensuaron en base a métodos de votación estandarizados.

El contenido de esta GPC es independiente, objetivo y de calidad.

Limitaciones:

Esta GPC está basada sólo en terapéutica, quedando sin evaluar otros aspectos de la enfermedad que serán oportunamente abordados en futuras actualizaciones.

Debido a los rápidos avances en el desarrollo de nuevos tratamientos para la DA y al tiempo que lleva el desarrollo de guías con esta metodología, es probable que aparezcan, en el transcurso de su divulgación, nuevas publicaciones científicas sobre DA o la aprobación de nuevos tratamientos o indicaciones en nuestro país.

Es por ello que tenemos planificado actualizarla en forma periódica, a medida que se susciten dichos cambios, dando lugar a lo que se denomina “Guía viva” (Living Guideline).(81)

6. ANEXOS METODOLÓGICOS

a. Valoración de conflictos de interés:

Un conflicto de interés se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea este un beneficio financiero, de prestigio o de promoción personal o profesional.

En las relaciones de los profesionales con la industria de la salud (farmacéutica, tecnología sanitaria, etc.), se pueden considerar seis tipos de interacciones financieras: 1) recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc.); 2) cobrar honorarios como orador en una reunión organizada por la industria; 3) recibir financiación de programas educativos o actividades de formación; 4) recibir apoyo y financiación para una investigación; 5) estar empleado como consultor para una compañía farmacéutica y; 6) ser accionista/tener intereses económicos en una compañía farmacéutica.

A su vez, estos potenciales conflictos de intereses se consideran de dos tipos:

- *Intereses personales*: implican honorarios o beneficios personales.
- *Intereses no personales*: implican una financiación que beneficia al departamento o unidad bajo responsabilidad directiva de quien declara el potencial conflicto, sin que este lo reciba personalmente. Pueden considerarse como tales las ayudas económicas para crear una unidad o departamento, el apoyo financiero para la contratación de personal en dichas unidades, o la financiación de la investigación en la unidad.

Para recabar información sobre los conflictos de intereses relacionados con esta GPC y a modo de declaración jurada, los profesionales participantes, respondieron un cuestionario a través de un formulario de Google, declarando sus conflictos de intereses relacionados con las recomendaciones de esta GPC.

De los 20 participantes de esta guía: 11 recibieron reembolsos por concurrir a un evento científico relacionado con esta guía; 15 recibieron un honorario por dictar una conferencia o charla relacionada con el tema de esta guía; 9 recibieron fondos/ beca/ subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema de la guía; y 8 recibieron honorarios por consultas o asesoramiento relacionado con el tema de la guía. Ningún integrante posee acciones o bonos de alguna organización o entidad

comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de esta guía, ni tiene bonos o es distribuidor de medicamentos relacionados con esta guía.

La información detallada de los conflictos de intereses está a disposición de quienes deseen consultarla.

b. Metodología:

Una vez conformado el equipo elaborador y establecidos los alcances y objetivos, se elaboraron las PC relevantes, utilizando el esquema PICO. Las mismas fueron priorizadas mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados.

El panel de consenso se conformó con representación de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas y regiones del país, quienes firmaron una declaración para la valoración de potenciales conflictos de intereses.

La búsqueda sistemática de GPC y estudios se realizó en forma independiente por dos expertos en metodología y la calidad de las GPC identificadas fue ponderada por dos evaluadores para los veintitrés criterios de la Colaboración de la *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (AGREE). Fueron utilizadas como insumos de esta guía las GPC con calidad de elaboración y concordancia con las PC propuestas (grilla *adoption*).

Se elaboraron síntesis de evidencias de los estudios seleccionados para cada PC y tablas con los resúmenes de hallazgos, denominadas tablas SoF por su sigla en inglés *Summary of Findings*. Las recomendaciones se elaboraron como respuesta a las PC a partir del perfil de evidencia y tablas SoF, conforme a un marco de Traspaso de la Evidencia a la Recomendación (del inglés *Evidence to Decision* -EtD-). En el marco implementado, cada recomendación fue evaluada con relación a la calidad de la evidencia que la sustenta; el balance entre los beneficios y los riesgos; la aceptación de los pacientes y el impacto en los recursos para así quedar conformada la fuerza y dirección de las mismas. El proceso se completó con la revisión externa de líderes de opinión temática y metodológica. Para ampliar ver anexos metodológicos.

c. Resumen de evidencia:

PC 1. En niños/niñas, adolescentes y adultos con DA, ¿el uso de syndets (detergentes o surfactantes sintéticos) de pH cercano al de la piel (ácidos) o jabón cremoso *versus* jabón común o jabón antiséptico es eficaz para prevenir el brote, mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

PC 2. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de lejía o lavandina comparado con placebo o no tratamiento, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Una revisión sistemática (RS) publicada por Bakaa y col. en 2022, evaluó la eficacia y seguridad de los baños con lavandina diluida en pacientes con DA.(20) Incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con un rango de seguimiento de 60 minutos a 3 meses. Se evaluaron los siguientes resultados: severidad informada por el médico, gravedad informada por el paciente (es decir, extensión de la actividad de la DA), prurito, eventos adversos de la intervención, control a largo plazo, exacerbación (es decir, evento de actividad de EA que requiere una intensificación del tratamiento) e infección. El panel definió además los efectos por razón de medias (RoM) como triviales (RoM > 0,8), pequeños (RoM < 0,8), moderados (RoM < 0,6) y grandes (RoM < 0,3):

Los resultados fueron:

- Severidad informada por el médico, medido por el Índice de Gravedad del Área de Eccema, con una escala del 0 al 72, cuanto más bajo, mejor (n=257; 8 ECA): los baños con lavandina diluida probablemente mejoren la gravedad informada por el médico. RoM 0,78 (IC95% 0,59 a 0,99); DM - 6,06 (IC95% -11,3 a -0,28). *Certeza moderada por imprecisión.*
- Severidad informada por los pacientes (n=89; 2 ECA): el baño con lavandina diluida podría tener poca o ninguna diferencia en la gravedad referida por el paciente. DM 0,99 (IC95% -6,16 a 8,15). *Certeza baja por muy seria imprecisión.*
- Prurito, medido por una escala analógica visual (n=144; 3 ECA): el baño con lavandina diluida podría tener poca o ninguna diferencia en el prurito referido por el paciente. DM -0,39 (IC95% -1,85 a 1,08). *Certeza baja por muy seria imprecisión.*
- Calidad del sueño (n=108, 2 ECA): el baño con lavandina diluida podría mejorar ligeramente la calidad del sueño. DM -0,37 (IC95% -1,51 a 0,76). *Certeza baja por muy seria imprecisión.*
- Calidad de vida (n=80, 1 ECA): el baño con lavandina diluida podría mejorar levemente la calidad de vida relacionada con la DA. DM -1,6 (IC95% -4,21 a 1,01). *Certeza baja por muy seria imprecisión.*
- Exacerbaciones (n=55, 1 ECA): existe incertidumbre acerca de si los baños con lavandina diluida aumentan o disminuyen las exacerbaciones. RR 0,63 (IC95% -8 a 39). *Certeza muy baja por riesgo de sesgo y muy seria imprecisión.*
- Eventos adversos totales (n=234, 7 ECA): el baño con lavandina diluida podría tener poca o ninguna diferencia en los eventos adversos generados. RR 0,98 (IC95% 0,6 a 1,61). *Certeza baja por muy seria imprecisión.*

PC 3. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de emolientes plus comparado con emolientes comunes, es eficaz para prevenir el

brote, mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

No se encontró evidencia que compare emolientes plus vs emolientes comunes.

Uso de emolientes comunes comparado con placebo, vehículo o ningún tratamiento:

Una RS publicada por Hoare y col. en el 2000, menciona dos estudios (Wilhelm y col. y Andersson y col.) que evaluaron el beneficio de los emolientes con urea.(82) En el estudio de Wilhelm, 80 pacientes con DA subaguda y piel seca asociada fueron aleatorizados para recibir una **formulación tópica que contenía urea al 10%** vs la base del vehículo como "placebo" en una comparación del antebrazo derecho/izquierdo durante 4 semanas. El enrojecimiento de la piel mejoró en el 70% de los pacientes en el sitio de la preparación con urea al 10%, en comparación con el 30% que experimentó mejoría en el sitio donde se aplicó el vehículo. Se observaron diferencias similares para la induración, pero no para la puntuación total. *Certeza baja por riesgo de sesgo e imprecisión (TOI)*. El estudio de Andersson comparó una **crema que contenía urea al 5%** como sustancia activa con una crema autorizada establecida que contenía **4% de urea y 4% de cloruro de sodio** en un estudio doble ciego paralelo de 48 adultos con DA, en Suecia. Se pidió a los pacientes que aplicaran las cremas al menos una vez al día durante 30 días en áreas secas y eccematosas. La gravedad de la enfermedad clínica medida por un médico en una escala con una puntuación máxima de 1600 mostró un beneficio significativo para ambas cremas, pero sin diferencias estadísticas entre las preparaciones. La evaluación del paciente en una escala análoga visual (un máximo de 14 significa "piel sin sequedad") cambió de 7,5 en la línea basal a 10 el día 31 para aquellos que usaban la crema "nueva" en comparación con un cambio de 7 en la línea basal a 9 al final del tratamiento para la crema establecida. *Certeza baja por riesgo de sesgo e imprecisión (TOI)*.

Otro estudio incluido en la RS mencionada (Larregue y col.) evaluó la eficacia del **lactato de amonio al 6%** con su base de crema solamente, en 46 niños de 6 meses a 12 años con DA.(82) El estudio fue una comparación en la misma persona, de dos sitios simétricos, en pacientes reclutados en Francia e Italia. La medida de resultado incluyó prurito y las medidas clínicas objetivas fueron enrojecimiento, xerosis, descamación, liquenificación, hiperqueratosis y presencia de pápulas. Éstos se calificaron con una escala de 0 a 3. Los elementos de intensidad sólo se informaron parcialmente en la sección de resultados y sugieren una reducción de la liquenificación, la hiperqueratosis y la sequedad en ambos grupos, pero mayor en el grupo que utilizó lactato de amonio. Se informó que esto era estadísticamente significativo en el día 15 para la liquenificación y en el día 30 para el eritema (el punto de evaluación final del estudio). La tolerancia, evaluada por los pacientes, fue muy similar en ambos grupos. No se proporcionaron resultados para los síntomas de picazón. *Certeza baja por riesgo de sesgo e imprecisión (TOI)*.

Una RS Cochrane publicada en 2017 evaluó los efectos de los humectantes para el eccema.(11) Con relación a nuestras intervenciones y desenlaces de interés, incluyó los siguientes artículos:

Para la comparación todos los **humectantes comparados con vehículo, placebo o ningún humectante** para el eccema 5 ECA (n=572), evaluaron el desenlace **cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad según los participantes**, evaluado con una escala Likert, con un seguimiento de 4 a 8 semanas. Los participantes consideraron que el uso de un humectante era más efectivo que el vehículo/placebo o ningún humectante: RR 2,46 (IC95% 1,16 a 5,23), NNTB 2 (IC95% 2 a 3). *Certeza baja por inconsistencia e imprecisión.*

Doce ECA (n=1281), evaluaron el desenlace **cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad según los investigadores**, evaluado con las escalas EASI o SCORAD, con seguimiento de 4 semanas a 6 meses. El cambio medio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad evaluado por los investigadores en el grupo de intervención calculado como la SMD fue 1,04 más bajo (1,57 más bajo a 0,51 más bajo). Los investigadores consideraron que el uso de humectantes era más beneficioso que el vehículo, el placebo o ningún humectante. Sin embargo, el impacto clínico no estaba claro. *Certeza alta.*

Para la comparación **humectantes vs ningún tratamiento (ningún humectante)**, 3 ECA (n=276) evaluaron el desenlace **cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad evaluada por los investigadores**, evaluado con la escala SCORAD, con un seguimiento de 4 semanas a 2 meses. El cambio medio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad evaluado por los investigadores osciló entre -2,4 y -19,5. El cambio medio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad evaluado por los investigadores en el grupo de intervención fue 2,42 menor (4,55 menor a 0,28 menor). *Certeza baja por riesgo de sesgo e inconsistencia.*

Para la comparación **humectantes que contienen urea vs vehículo, placebo o ningún humectante**, un ECA (n=129) evaluó el desenlace **cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad según los participantes**, evaluado con una escala Likert, con un seguimiento a 4 semanas. Los participantes consideraron que la crema hidratante que contenía urea proporcionó una mejoría mayor que la crema placebo sin urea: RR 1,28 (1,06 a 1,53), NNTB 5 (IC95% 3 a 18). *Certeza baja por evidencia indirecta e imprecisión.*

El mismo ECA evaluó el desenlace **cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad según los investigadores**, utilizando la escala EASI, con seguimiento a 4 semanas: RR 1,40 (IC95% 1,14 a 1,71), NNTB 4 (IC95% 3 a 9). *Certeza moderada por imprecisión.*

Para la comparación **humectantes que contienen glicerina/glicerol vs vehículo o placebo**, un ECA (n=134) evaluó el desenlace **cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad según los participantes**, evaluado con una escala Likert, con un seguimiento a 4 semanas. Los participantes consideraron que el humectante que contiene glicerol es más eficaz para mejorar la piel seca que la crema de placebo: RR 1,22 (IC95% 1,01 a 1,48), NNTB 6 (IC95% 3 a 60). *Certeza moderada por imprecisión.*

Otro ECA (n=249) evaluó el desenlace **cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad según los investigadores**, evaluado con la escala SCORAD, con un seguimiento a 4 semanas. El cambio medio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad evaluada por los investigadores fue de -3,1. El cambio medio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad evaluada por los investigadores en el grupo de intervención fue 2,2 más bajo (3,44 más bajo a 0,96 más bajo). *Certeza alta.*

Uso de emolientes plus comparado con placebo, vehículo o ningún tratamiento:

La RS Cochrane mencionada, cita un ECA (n=50) que evaluó la comparación **humectantes que contienen avena** vs vehículo o ningún humectante, para el desenlace cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad según los participantes, evaluado con una escala Likert, con un seguimiento de 8 semanas.(11) Los participantes no consideraron que la crema hidratante con avena fuera más eficaz que el tratamiento de control (vehículo oclusivo): RR 1,11 (IC95% 0,84 a 1,46). *Certeza baja por imprecisión.* Tres ECA (n=272) evaluaron el desenlace cambio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad según los investigadores, evaluado con la escala SCORAD, con un seguimiento de 6 a 8 semanas. El cambio medio desde el inicio en la gravedad de la enfermedad en el grupo de intervención calculado como la DME fue 0,23 menor (0,66 menor a 0,21 mayor). *Certeza baja por inconsistencia e imprecisión.*

Un ECA evaluó la eficacia de un **emoliente a base de lípidos fisiológicos con ceramida** comparado con humectantes comunes en 24 niños que también estaban recibiendo terapia estándar para la DA. (83) Todos los sujetos continuaron con la terapia tópica previa (p. ej., tacrolimus tópico o corticosteroides), sustituyendo sólo el humectante anterior por el emoliente reparador de barrera. Se evaluaron valores de puntuación de gravedad de la DA de acuerdo con el cuestionario SCORAD. Los valores de SCORAD mejoraron significativamente en 22 de 24 pacientes a las 3 semanas, con una mejoría progresiva adicional en todos los pacientes entre 6 y 20 o 21 semanas. *Certeza baja por riesgo de sesgo e imprecisión (TOI).*

Otro estudio evaluó la eficacia, la tolerancia y los efectos sobre la calidad de vida de los niños de una nueva **leche hidratante (emoliente a base de avena RHealba)** en la DA infantil.(84) Se trata de un ECA multicéntrico que comparó dos grupos paralelos, con niños de 6 meses a 12 años, con DA leve y moderada. En el grupo intervención se indicó aplicar la leche humectante dos veces al día durante 2 meses, en asociación con una barra limpiadora. El grupo control solo utilizaba la barra limpiadora. Se permitió y cuantificó el uso de corticoides tópicos de potencia moderada y alta. Se evaluaron los valores de SCORAD, tolerancia e índice de calidad de vida infantil. Se incluyeron un total de 76 niños (edad media 4 años): 37 en el grupo intervención y 39 en el grupo control. Después de 2 meses, la disminución del índice SCORAD en el grupo intervención no fue estadísticamente significativa (p=0,051), pero una evaluación detallada mostró una mejora significativa de la xerosis (p=0,01) y el prurito (p=0,01) en el grupo intervención en comparación con el grupo control. La mejoría clínica en el grupo tratado después de 2 meses de tratamiento se correlacionó con una mejoría significativa del índice de calidad de vida de los niños (p=0,0011). La tolerancia fue buena a excelente en el 97% de los casos. *Certeza moderada por riesgo de sesgo.*

Un ECA, doble ciego, controlado con placebo evaluó una **crema que contenía un lisado al 5% de la bacteria no patógena *Vitreoscilla filiformis***.(85) Se incluyeron 75 pacientes de entre 6 y 70 años con DA, que tuvieron un seguimiento de 30 días. La eficacia se evaluó mediante SCORAD, la evaluación del prurito y la pérdida de sueño del paciente. En comparación con el placebo, el producto con el lisado de *V. filiformis* disminuyó significativamente los niveles de SCORAD (p=0,0044) y el prurito (p=0,0171). La crema activa redujo significativamente la pérdida de sueño desde el día 0 hasta el día 29 (p=0,0074). *Certeza moderada por riesgo de sesgo.*

P4. ¿En niños/niñas adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de corticoides tópicos comparado con placebo o no tratamiento, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito; y mejorar la calidad de vida, ¿sin aumentar los eventos adversos?

Una RS-MA publicada por Sher y col. en 2012, evaluó la eficacia de los CT para la disminución del prurito en pacientes con DA.(86) Se incluyeron 6 ECA que utilizaron CT (hidrogel de desonida al 0,05%, loción de propionato de clobetasol 0,05%, crema de propionato de fluticasona al 0,05%, pomada de prednicarbato al 0,25%, hidrocortisona al 1% y crema de aceponato de metilprednisolona al 0,1%). El prurito se evaluó mediante la escala analógica visual (EAV) de 0 a 100 mm en la que 0 indicaba "sin prurito" y 100 mm indicaba "el peor prurito imaginable", o mediante la evaluación del prurito del paciente mediante una escala ordinal de 4 puntos(0=ausente, 1=leve, 2=moderado y 3=severo). Para este último, los resultados se dicotomizaron de modo tal que una puntuación final de 0 o 1 se consideró un "éxito" y una puntuación de 2 o 3 se consideró un "fracaso". El cambio en el prurito se registró para cada rama de tratamiento en cada estudio incluido. El RR combinado del efecto del tratamiento con CTvs vehículo fue de 0,66 (IC95% 0,58 a 0,75, $p<0,001$). El uso de CT como agentes terapéuticos redujo significativamente el prurito en un 34% de estos pacientes en comparación con el uso de vehículo. *Certeza baja por riesgo de sesgo e inconsistencia.*

Una RS publicada por Fishbein en 2019, evaluó la seguridad y eficacia de los CT vs vehículo/humectante en niños menores de 2 años.(87) Se incluyeron 12 ECA (n=2224). Si bien se incluyeron pacientes menores de 2 años en los 12 estudios, solo un estudio limitó la edad de reclutamiento a <2 años. Diez de los estudios fueron patrocinados por la industria. La gravedad de la enfermedad en los pacientes incluidos fue variable, así como la potencia de los CT utilizados como intervención (clases 2 a 4). El seguimiento se realizó en un rango de 7 y 29 días en la mayoría de los estudios, excepto un estudio que tuvo un seguimiento a 140 días. La proporción de respondedores a los CT en los estudios fue de 0,65 (IC95% 0,54 a 0,74), en comparación con la respuesta al vehículo/humectante de 0,32 (IC95% 0,20 a 0,48). *Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e inconsistencia.* La proporción de eventos adversos fue similar entre los grupos: CT 0,12 (IC95% 0,02 a 0,42) vs vehículo/humectante 0,17 (IC95% 0,08 a 0,33), con una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los estudios. *Certeza baja.* Cinco ECA estudiaron la posibilidad de supresión suprarrenal: se reportaron 4 participantes (3%) que recibieron CT con supresión suprarrenal leve (n=157). *Certeza muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión.*

Una RS publicada por Axon y col. en 2021, evaluó efectos adversos de los CT comparados con el placebo (emoliente/vehículo).(88) No se identificaron metaanálisis para el adelgazamiento de la piel. Dos ensayos controlados aleatorios (ECA) de 2 semanas no encontraron un aumento significativo del riesgo con CT muy potente (0/196 CT frente a 0/33 vehículo en niños y 6/109 CT frente a 2/50 vehículo, edad desconocida). La supresión suprarrenal bioquímica (cortisol) fue del 3,8 % (IC95% 2,4

% a 5,8 %) en un metaanálisis de 11 estudios observacionales no controlados (CT de cualquier potencia, 522 niños). Los efectos se revirtieron cuando cesó el tratamiento. *Certeza baja por riesgo de sesgo e inconsistencia.*

P5. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de inhibidores de la calcineurina comparado con corticoides tópicos, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Una RS Cochrane publicada en el 2016, evaluó la eficacia y seguridad del tacrolimus tópico para la DA moderada y grave en niños y adultos en cualquier dosis, duración del curso y tiempo de seguimiento en comparación con CT.(89) Se incluyeron 20 ECA (n=5.885). La variabilidad de las dosis de los fármacos, los resultados y los períodos de seguimiento dificultó la realización de metaanálisis. Un único ECA mostró que el tacrolimus al 0,1% fue mejor que los CT de baja potencia (hidrocortisona 1%) según la evaluación del médico (RR 3,09 IC95% 2,14 a 4,45, un ECA, n=371). *Certeza moderada por sesgo de publicación.*

También fue marginalmente mejor que los CT de potencia baja en las áreas de la cara y el cuello y que los CT de potencia moderada en el tronco y las extremidades, según la evaluación del médico (RR 1,32 IC95% 1,17 a 1,49, un ECA, n=972) y para algunos de los resultados secundarios. *Certeza moderada por sesgo de publicación.*

En comparación con CT de potencia moderada y alta, el tacrolimus 0,1% no mostró diferencias según la evaluación del médico (un ECA, n=377) y se encontró un beneficio levemente superior a favor de tacrolimus 0,1% según la evaluación del participante (RR 1,21 IC95% 1,13 a 1,29, 1 ECA, n=974) y SCORAD. *Certeza baja por sesgo de publicación e imprecisión por TOI.*

Según los datos de 2 ECA, el tacrolimus al 0,03% fue superior a los CT de baja potencia para la evaluación del médico (RR 2,58 IC95% 1,96 a 3,38, 2 ECA, n=790) y la autoevaluación del participante (RR 1,64 IC95% 1,41 a 1,90, un ECA, n=416). *Certeza moderada por sesgo de publicación.*

En la comparación de tacrolimus al 0,03% con CT de potencia moderada y alta, no se encontraron diferencias en la mayoría de los resultados medidos (incluida la evaluación del médico y del participante y también para los resultados secundarios), pero en dos ECA, un beneficio marginal a favor del grupo CT fue encontrado para las puntuaciones EASI y BSA.

El ardor fue más frecuente en los que usaron ITC que en los que usaron CT (tacrolimus al 0,03%) (RR 2,48 IC95% 1,96 a 3,14, 5 ECA, n=1883), pero no se encontraron diferencias para las infecciones de la piel. Los síntomas observados fueron leves y transitorios. *Certeza alta.*

Los eventos adversos graves fueron raros; ocurrieron en los grupos de tacrolimus y CT; y en la mayoría de los casos, se consideraron no relacionados con el tratamiento. No se observaron casos de linfoma cutáneo en los estudios incluidos ni en los estudios no comparativos. Dichos casos sólo se observaron en informes espontáneos, cohortes y estudios de casos y controles. La absorción sistémica de la droga rara vez fue detectable y sólo en niveles bajos, y disminuyó con el tiempo. Se hace una excepción para las enfermedades con graves defectos de barrera, como el síndrome de Netherton, la ictiosis lamelar y algunas otras, con informes de casos de

mayor absorción. Evaluamos ensayos clínicos; reportes de casos; y estudios *in vivo*, *in vitro* y en animales; y no encontró ninguna evidencia de que el tacrolimus tópico pudiera causar atrofia cutánea.

Otra RS publicada por Broeders y col. en 2016, comparó los efectos beneficiosos y los eventos adversos asociados con el tratamiento con CT comparado con inhibidores de la calcineurina en pacientes con DA.(90) Se incluyeron 12 ECA que compararon inhibidores de la calcineurina (n=3.492) *versus* CT (n=3.462), con un seguimiento medio de 101 semanas (rango 2 a 260 semanas). Se incluyeron pacientes con DA moderada a severa. Los inhibidores de la calcineurina y los CT tuvieron tasas similares de mejoría de la DA (81% vs 71%; RR 1,18 IC95% 1,04 a 1,34; p=0,01) y éxito del tratamiento (72% vs 68%; RR 1,15 IC95% 1,00 a 1,31; p=0,04). *Certeza baja por inconsistencia e imprecisión.* Se realizó un análisis de subgrupos con estratificación de tacrolimus y pimecrolimus, el cual coincidió con estos resultados. Los ITC se asociaron con costos más altos (reportados sólo en 2 ECA, los resultados no pudieron ser metaanalizados) y tuvieron más eventos adversos: número de eventos adversos (74% vs 64%; RR 1,28 IC95% 1,05 a 1,58; p=0,02) y eventos adversos relacionados con el tratamiento (11% vs 8%; RR 1,45 IC95% 1,15 a 1,83; p=0,002), incluida una tasa más alta de ardor en la piel (30% frente a 9%; RR 3,27 IC95% 2,48 a 4,31; p<0,00001) y prurito (12% vs 8%; RR 1,49 IC95% 1,24 a 1,79; p<0,00001). *Certeza moderada por inconsistencia.* No hubo diferencias en los eventos adversos que requirieron discontinuación del tratamiento (1,8% vs 1,9%; RR 0,95 IC95% 0,66 a 1,38; p=0,79), eventos adversos graves (8,2% vs 7,2%; RR 1,15 IC95% 0,98 a 1,34; p=0,08), atrofia (0,8% vs 0%; RR 5,66 IC95% 1,00 a 31,91; p=0,05) o infección de la piel (12% vs 11%, RR 1,08 IC95% 0,94 a 1,24, p=0,29). *Certeza baja por inconsistencia e imprecisión.*

P6. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de vendajes húmedos oclusivos comparado con cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

P7. ¿En niños/niñas, adolescentes y adultos con dermatitis atópica el uso de crisaborol comparado con corticoides tópicos, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

P8. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de fototerapia comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

P9. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de ciclosporina comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Una RS-MA publicada en Siegels y col. en 2021, analizó 19 ECA (n=820) en los que se evaluaba seguridad y eficacia para la CsA en DA moderada a grave, con un seguimiento de 6 a 52 semanas.(91) La CsA fue superior al placebo en las puntuaciones de los signos clínicos (ninguna validada), las puntuaciones informadas por los pacientes (EAV para el prurito, EAV para la pérdida del sueño) y la calidad de vida en adultos (Índice de discapacidad por eczema (EDI), perfil de impacto de la enfermedad del Reino Unido (UKSIP). Cuatro ensayos compararon diferentes dosis y duraciones de tratamiento: uno de ellos concluyó que la administración por 12 semanas vs administración continua hasta un año fue igualmente efectiva y redujeron significativamente el SASSAD y el prurito (EAV) en niños con una dosis inicial de 1,3 a 2,8 mg/kg/día. La dosis inicial podría reducirse en un 50% después de 2 semanas si hubiera reducción de los síntomas en un 50%. En ambos grupos de tratamiento, la puntuación TBSA no validada se redujo significativamente después de 8 semanas de tratamiento. En general, hubo una heterogeneidad significativa entre los ensayos que evaluaron CsA con respecto a los instrumentos de medición de resultados, los rangos de edad, los comparadores y la duración de los ensayos. Por lo tanto, solo se pudieron agrupar tres ensayos que compararon CsA y placebo. Este metaanálisis con puntajes no validados para signos clínicos a las 6 a 8 semanas favorece a la CsA después de 6 a 8 semanas de tratamiento: DME -2,01 IC95% -2,66 a -1,36. *Certeza moderada por riesgo de sesgo.*

En relación a las tasas de incidencia acumulada de EA para el tratamiento con se observó un amplio rango entre 0% y 100%. Los EA más comunes de la CsA fueron la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial.

Otra RS-MA publicada por Tal y col. en 2022, comparó la eficacia de las terapias sistémicas para aliviar el prurito en la DA moderada a grave en pacientes adultos (>16 años). (92) Se observó una gran reducción del prurito, estadísticamente significativa con CsA comparada con placebo: DME -1,30, IC95% -2,34 a -0,26; p=0,01. *Certeza alta*

Finalmente, una RS-MA publicada por Schmitt y col. en 2007, evaluó la eficacia de la CsA en pacientes con DA grave.(44) Se incluyeron 15 estudios (n=602) de los cuales

se realizó metaanálisis de 12: luego de 2 semanas de tratamiento, se observó una respuesta relacionada con la dosis con una disminución media agrupada en la gravedad de la enfermedad del 22% (IC95% 8 a 36%) con CsA en dosis baja (≤ 3 mg/kg) y del 40% (IC95% 29 a 51%) con dosis ≥ 4 mg/kg. Luego de 6 a 8 semanas, la efectividad relativa fue del 55% (IC95% 48 a 62%).

P10. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de metotrexato comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

P11. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de azatioprina comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Una RS-MA publicada por Siegels y col. en 2021, analizó 3 ECA (n=140) que evaluaron el uso de AZA en pacientes adultos ($> \text{ó} = 16$ años) con DA moderada a severa, con un seguimiento de 12 semanas a 5 años.(91) La AZA fue superior al placebo en SASSAD, puntajes informados por los pacientes (prurito EAV, alteración del sueño EAV) y DLQI. Un metaanálisis que combinó dos de los ensayos para la reducción de SASSAD favorece a la AZA: DME -0.57, IC95% -0,99 a -0,15. *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.* La AZA y el MTX fueron igualmente efectivos en las puntuaciones de signos clínicos (EASI, SCORAD), POEM, calidad de vida relacionada con la salud (DLQI, Skindex-17) y gravedad global de la enfermedad (IGA, PGA) en adultos.

La AZA en comparación con el placebo tuvo una tasa de incidencia acumulada más alta de EA (mielosupresión y hepatotoxicidad) en dos ensayos (50 a 74% para AZA y 11 a 24% para placebo). Un ensayo que comparó AZA y MTX informó anomalías significativamente más altas en el hemograma para AZA. Sin embargo, este ensayo informó una tasa de incidencia acumulada para EA del 100% para ambos tratamientos. Las tasas totales de suspensión debido a EA fueron siempre más altas para AZA que para MTX y placebo.

P12. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa, el uso de corticoides sistémicos comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

No se identificaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para esta pregunta con respecto a los desenlaces planteados.

P13. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de dupilumab (Anti IL4/IL13) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Una RS-MA publicada por Agache y cols. en 2020, que evaluó la eficacia y seguridad del uso de dupilumab en adultos y adolescentes con DA moderada-severa no controlados con tratamientos tópicos.(93) Se incluyeron 7 ECA (n=1.845), con un seguimiento de 16 a 52 semanas. Entre los pacientes adultos, el uso de dupilumab comparado con el placebo fue eficaz para la mejoría clínica objetivada con SCORAD, evaluado con porcentaje de cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio: DM -30,72; IC95% -34,65% a -26,79% y EASI-75, evaluado con proporción de pacientes que alcanzaron EASI-75(%): RR 3,09; IC95% 2,45 a 3,89. *Certeza alta*. También fue eficaz para la disminución del prurito, definido como una mejora de más de 4 puntos en la escala PNRS: RR 2,96; IC95% 2,37 a 3,70. *Certeza alta*; una menor necesidad del uso de medicación de rescate, evaluado con el número de pacientes que recibieron alguna terapia de rescate: RR 0,36; IC95% 0,28 a 0,46. *Certeza alta*; alteraciones del sueño, evaluado con cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en el score POEM: DM -7,29; IC95% -8,23 a -6,35. *Certeza alta*; menor incidencia de síntomas de ansiedad/depresión, evaluado con cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en el score HADS: DM -3,08; IC95% -4,41 a -1,75. *Certeza alta*, así como para mejorar la calidad de vida, evaluado con cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en el score DLQI: DM -4,80; IC95% -5,55 a -4,06. *Certeza alta*. Los eventos adversos relacionados con dupilumab aumentaron ligeramente: eventos adversos relacionados con el tratamiento, evaluado con el número de pacientes que informaron eventos adversos: RR 1,29; IC95% 0,62 a 2,72. *Certeza alta*. La evidencia para eventos adversos graves relacionados con dupilumab es incierta: número de pacientes que informaron eventos adversos graves: RR 0,50; IC95% 0,09 a 2,70. *Certeza muy baja*.

En adolescentes los resultados fueron similares: mejoría clínica evaluada con porcentaje de cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en el SCORAD: DM -34%; IC95% -43,74 a -24,26 y proporción de pacientes que alcanzaron EASI-75(%): RR 5,03; IC95% 2,37 a 10,71. *Certeza alta*; mejora en la puntuación máxima en PNRS para prurito ≥ 4 puntos: RR 7,68; IC95% 2,83 a 20,84. *Certeza alta*; proporción de pacientes que lograron 0/1 puntos en el IGA: RR 10,37; IC95% 2,50 a 42,95. *Certeza alta*; número de pacientes que recibieron alguna terapia de rescate: RR 0,35; IC95% 0,22 a 0,56. *Certeza alta*; alteraciones del sueño, evaluado con cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en el score de POEM: MD -6,3; IC95% -8,81 a -3,79 *Certeza moderada*; menor incidencia de síntomas de ansiedad/depresión, evaluado con cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en el score de HADS: DM -1,3; IC95% -3,38 a +0,78. *Certeza moderada*; mejora en la calidad de vida, evaluado con cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en el score CDLQI: DM -13,6; IC95% -15,13 a -12,07. *Certeza alta*.

En relación con los eventos adversos relacionados con el tratamiento, evaluado con el número de pacientes que informaron eventos adversos: RR 1,04; IC95% 0,85 a

1,26 (*Certeza moderada*) y eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, evaluado con el número de pacientes que informaron eventos adversos graves: RR 0,35; IC95% 0,01 a 8,36. *Certeza muy baja*.

Un MA en red publicada por Cochrane en 2020, incluyó 74 estudios primarios (n=8177, edad media=32 años, rango de 2 a 84 años).(94) La mayoría de los estudios incluidos fueron ECA (65%), el 34% fueron estudios de comparación directa (15% evaluó los efectos de diferentes dosis del mismo medicamento) y el 1% fueron estudios con múltiples ramas, con un comparador activo y un placebo. Todos los ensayos incluyeron participantes con eczema moderado a grave, pero el 62% de los estudios no separaron los datos por gravedad; mientras que el 38% de los estudios evaluaron solo eczema grave. La duración total de los ensayos incluidos varió de 2 semanas a 60 meses.

El MA en red sugiere que dupilumab ocupa el primer lugar en efectividad en comparación con otros tratamientos biológicos. Dupilumab es más efectivo que el placebo para lograr EASI-75: RR 3,04; IC95% 2,51 a 3,69 y mejorar la puntuación de POEM: DM 7,30; IC95% 6,61 a 8, en el seguimiento a corto plazo. *Certeza alta*. En términos de la proporción de participantes que logran EASI-75 en el seguimiento a largo plazo el efecto de dupilumab en comparación con el placebo fue también más efectivo: RR 2,59; IC95% 1,87 a 3,6. *Certeza muy baja*. Con relación a las puntuaciones de POEM con dupilumab en comparación con placebo a corto plazo (\leq 16 semanas): DM +7,3; IC95% 6,61 a 8. *Certeza alta*. La proporción de participantes que lograron IGA 0/1 de curación o casi curación fue mayor con el uso de dupilumab en comparación con placebo a corto plazo (\leq 16 semanas): RR 3,58; IC95% 3 a 4,26. *Certeza moderada*. Con relación a los eventos adversos a corto plazo (\leq 16 semanas): RR 0,37; IC95% 0,23 a 0,59 (*Certeza baja*) y a largo plazo (entre 5 y 16 meses): RR 0,68; IC95% 0,38 a 1,21. *Certeza baja*.

El estudio LIBERTY AD PED-OLE publicado en 2022, evaluó la seguridad, eficacia y farmacocinética a largo plazo de dupilumab en adolescentes con DA moderada a grave que participaron en los ensayos principales de dupilumab (n=294, edad media 14,7 años).(95) Los pacientes incluidos en el protocolo de estudio original recibieron dupilumab SC según un régimen basado en el peso (2 o 4 mg/kg cada semana). Después de la enmienda del protocolo, los pacientes pasaron a recibir 300 mg de dupilumab SC cada 4 semanas independientemente del peso, y los pacientes recién reclutados comenzaron con 300 mg de dupilumab cada 4 semanas. Los pacientes que no tuvieron una respuesta clínica adecuada (no alcanzaron IGA de 0/1) con el régimen cada 4 semanas podrían aumentar la dosis a las dosis aprobadas de dupilumab, 200 o 300 mg cada 2 semanas (peso corporal <60 o ≥ 60 kg, respectivamente). Los pacientes cuya puntuación de IGA de 0/1 se mantuvo continuamente durante un período de 12 semanas después de la semana 40 fueron dados de baja de dupilumab, monitoreados por recaída y reiniciados con dupilumab en caso de necesidad. Del total de los pacientes, 102 (34,7%) completaron la visita de la semana 52 en el cierre de la base de datos. El perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab fue comparable al observado en adultos y consistente con el ya conocido. La mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron leves o moderados. Para la semana 52, el 42,7% de los pacientes tenía una puntuación de IGA de 0/1 (piel clara/casi clara), y el 93,1%, el 81,2% y el 56,4%, respectivamente, presentaban al menos una mejora del 50%, 75% o 90% en el EASI. La mayoría de los pacientes (70,9%) requirieron el aumento de la dosis a la dosis

aprobada de dupilumab. Las proporciones de pacientes que aumentaron la dosis con una puntuación de IGA de 0/1 o una mejora del 75% en EASI aumentaron con el tiempo, alcanzando el 35,7% y el 51,9%, respectivamente, 48 semanas después de la primera visita desde el aumento de la dosis. Para la semana 52, el 29,4% de los pacientes tuvieron la piel clara/casi clara de manera sostenida durante 12 semanas y habían dejado de recibir la medicación; el 56,7% sufrió una recaída y reinició el tratamiento, con un tiempo medio de reinicio de 17,5 semanas ($\pm 17,3$).

Un ensayo de fase 3 doble ciego evaluó la eficacia y seguridad de dupilumab y CT en niños de 6 a 11 años con DA grave, que no se controlaba adecuadamente con terapias tópicas (n=367).(96) Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1:1 para recibir 300 mg de dupilumab cada 4 semanas, un régimen de dupilumab cada 2 semanas basado en el peso (100 mg, peso basal <30 kg; 200 mg, ≥ 30 kg) o placebo, con un seguimiento a 16 semanas. Los 3 grupos recibieron CT de potencia media concomitantemente. Ambos grupos tratados con dupilumab tuvieron una mejora clínicamente significativa en los signos, síntomas y calidad de vida (QoL), en comparación con el grupo placebo, en todos los puntos finales preespecificados. Para los grupos de 4 semanas/2 semanas/placebo, el 32,8%/29,5%/11,4% de los pacientes lograron las puntuaciones de IGA de 0/1; el 69,7%/67,2%/26,8% lograron una mejora $\geq 75\%$ en las puntuaciones de EASI; y el 50,8%/58,3%/12,3% lograron una reducción ≥ 4 puntos en PNRS. La respuesta a la terapia fue dependiente del peso: las dosis óptimas de dupilumab para la eficacia y la seguridad fueron 300 mg cada 4 semanas en niños <30 kg y 200 mg cada 2 semanas en niños ≥ 30 kg. La conjuntivitis y las reacciones en el sitio de la inyección fueron más comunes con dupilumab que con placebo.

El estudio LIBERTY AD PRESCHOOL es un estudio multicéntrico abierto de fase 2, secuencial, de dos cohortes de edad y dos niveles de dosis, que evaluó farmacocinética, seguridad y eficacia de una dosis única de dupilumab en niños con DA grave de entre ≥ 6 meses y <6 años (n=40).(97) Incluyó una cohorte inicial de niños mayores de ≥ 2 y <6 años, seguida de una cohorte de ≥ 6 meses y <2 años. Se realizaron muestreos farmacocinéticos, monitoreo de seguridad y evaluaciones de eficacia durante el período de 4 semanas después de una única inyección subcutánea de dupilumab, en dos grupos de dosificación secuenciales (3 mg/kg y luego 6 mg/kg). Se permitió el uso de CT de potencia baja a media estandarizados. Se incluyeron 20 pacientes por cohorte de edad, 10 por nivel de dosis dentro de una cohorte, entre el 20 de diciembre de 2017 y el 22 de julio de 2019. Dentro de cada cohorte de edad, las exposiciones farmacocinéticas después de una única inyección de dupilumab aumentaron de manera mayor que proporcional a la dosis. En la semana 3, el tratamiento con 3 y 6 mg/kg de dupilumab redujo las puntuaciones del EASI en un 44,6% y un 49,7% (cohorte de mayor edad) y en un 42,7% y un 38,8% (cohorte más joven), y las puntuaciones medias del PNRS en un 22,9% y un 44,7% (cohorte de mayor edad) y en un 11,1% y un 18,2% (cohorte más joven), respectivamente. En la semana 4, las mejoras en la mayoría de los resultados de eficacia disminuyeron en ambos grupos de edad, especialmente con la dosis más baja. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos, adolescentes y niños.

Otras drogas biológicas:

Existen nuevos tratamientos prometedores para la DA, aún no aprobados y/o en fase de investigación. Entre ellos podemos mencionar a los anti IL13, tralokinumab y

lebrikizumab, aún no aprobados en nuestro país. Estos anticuerpos monoclonales se unen a la IL13 impidiendo específicamente la formación del complejo heterodímero IL13R α 1/IL4R α y la señalización subsiguiente.

Estos biológicos parecen tener tasas más bajas de complicaciones oculares que el dupilumab. La terapia combinada con CT, ITC y fototerapia es posible.

P14. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de baricitinib (JAKi 1 y 2) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

Un MA en red publicado por Wan y cols. en 2022, evaluó la eficacia y seguridad de baricitinib en el tratamiento de personas adultas con DA moderada a severa.(98) Se incluyeron 3 ECA para el análisis de esta droga (n=1679), con un seguimiento a 16 semanas. Los resultados agrupados mostraron que el baricitinib obtuvo un mayor IGA: OR 3,19 (IC95% 2,12 a 4,79) (*Certeza moderada*) y una mayor respuesta en el EASI: OR 2,90 (IC95% 2,08 a 4,04) (*Certeza moderada*), sin causar más eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs): OR 1,02 (IC95% 0,84 a 1,21) (*Certeza baja*), independientemente de las dosis, en comparación con el placebo. Los metaanálisis de red revelaron que el baricitinib en dosis de 1, 2 y 4 mg fue una terapia eficaz de manera consistente en pacientes adultos y adolescentes con DA.

Pereyra-Rodriguez y cols. publicaron en el año 2021, un MA en red que evaluó la eficacia y seguridad del baricitinib en el tratamiento de pacientes con DA moderada a severa.(99) Se analizaron dos grupos: uno con monoterapia y otro en combinación con CT. Se incluyeron 23 ECA en el análisis cuantitativo (14 ECA en monoterapia, n=3582; y 9 ECA con CT, n=3686). El período de seguimiento fue de 12 a 16 semanas. Los ensayos incluyeron al 56,58% de hombres con una edad media de 36,62 años (rango 30 a 46). El EASI medio inicial y la puntuación de SCORAD fueron de 32,22 y 65,33 respectivamente. El 43,68% de los pacientes presentaron IGA 4 y el prurito (PNRS) medio basal fue de 7,21. En el grupo monoterapia, el EASI-75 para el baricitinib 2 mg comparado con el placebo fue: OR 2,76; IC95% 1,73 a 4,40 y para el baricitinib 4 mg: OR 3,67; IC95% 2,35 a 5,75; para el grupo de baricitinib 2 mg combinado con CT: OR 2,12; IC95% 1,43 a 3,13 y para el grupo de baricitinib 4 mg combinado con CT: OR 2,55; IC95% 1,70 a 3,82. *Certeza alta*. Para el desenlace IGA 0/1 el resultado en el grupo monoterapia con baricitinib 2 mg fue: OR 2,52; IC95% 1,41 a 4,50 y con baricitinib 4 mg: OR 3,70; IC95% 2,15 a 6,37; para el grupo de baricitinib combinado con CT, fue: OR 1,89; IC95% 1,17 a 3,05 y para la combinación baricitinib 4 mg con CT: OR 2,64; IC95% 1,62 a 4,29. *Certeza alta*.

El MA en red publicado por Cochrane en 2020, evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con baricitinib en pacientes con DA moderada a severa.(94) Con relación a los eventos adversos, existe incertidumbre sobre su relación con el tratamiento con baricitinib en comparación con el placebo: RR 4,61; IC95% 0,24 a 87,24. *Certeza muy baja*.

P15. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de upadacitinib (JAKi 1) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

El mismo MA en red publicado por Wan y col. en 2022, evaluó la eficacia y seguridad de upadacitinib en el tratamiento de la DA moderada a severa.(98) Se incluyeron 3 ECA para el análisis de esta droga (n=1.850), con seguimiento a 16 semanas. Los resultados agrupados mostraron que el upadacitinib obtuvo un IGA mayor: OR 14,6 (IC95% 10,8 a 20,73) (*Certeza moderada*) y una mayor respuesta EASI: OR 13,75 (IC95% 10,61 a 17,83) (*Certeza moderada*), sin embargo, causó más eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs): OR 1,46 (IC95% 1,20 a 1,79) (*Certeza moderada*), independientemente de las dosis, en comparación con el placebo. Los metaanálisis de red revelaron que upadacitinib 30 mg fue superior a todos los regímenes y upadacitinib 15 mg fue mejor que los regímenes restantes, excepto abrocitinib 200 mg en adultos y adolescentes con DA.

El MA en red ya mencionado publicado por Pereyra-Rodriguez y cols. en 2021, evaluó también la eficacia y seguridad del uso de upadacitinib en el tratamiento de pacientes con DA moderada a severa (99). En el grupo monoterapia, el uso del upadacitinib 15 mg y 30 mg comparados con placebo lograron una mejoría clínica mayor, evaluada con EASI-75: OR 10,89; IC95% 8,13 a 14,59 y OR 18,90; IC95% 13,94 a 25,62 respectivamente. Para el grupo combinado con CT, los resultados para el upadacitinib 15 mg y upadacitinib 30 mg comparado con placebo fueron: OR 5,20; IC95% 3,67 a 7,37 y OR 9,43; IC95% 6,50 a 13,68 respectivamente. *Certeza alta*. Para el desenlace IGA 0/1 el resultado en el grupo monoterapia con upadacitinib 15 mg fue: OR 10,95; IC95% 7,52 a 15,94 y con upadacitinib 30 mg: OR 19,13; IC95% 13,14 a 27,85; para el grupo de upadacitinib 15 mg combinado con CT, fue: OR 5,47; IC95% 3,57 a 8,41 y para la combinación upadacitinib 30 mg con CT: OR 11,78; IC95% 7,67 a 18,09. *Certeza alta*.

P16. ¿En niños/as, adolescentes y adultos con dermatitis atópica moderada a severa el uso de abrocitinib (JAKi 1) comparado con placebo o cuidado habitual, es eficaz para mejorar las lesiones y el prurito, disminuir la utilización de corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos?

El MA en red de Wan ya mencionado, evaluó la eficacia y seguridad de abrocitinib en el tratamiento de la DA moderada a severa.(98) Para el análisis de esta droga se incluyeron 4 ECA (n=1.640), con seguimiento a 16 semanas. Los resultados agrupados mostraron que el abrocitinib obtuvo un IGA mayo: OR 4,81 (IC95% 3,30 a 7,01) (*Certeza moderada*) y una mayor respuesta en EASI: OR 5,48 (IC95% 3,39 a 8,84) (*Certeza moderada*), sin embargo, causó más eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs): OR 2,36 (IC95% 1,44 a 3,86) (*Certeza moderada*), en comparación con el placebo. En el metaanálisis de red abrocitinib 200 mg fue superior

a abrocitinib 100 mg, y fue una terapia eficaz de manera consistente en pacientes adultos y adolescentes con DA.

El MA en red de Pereyra-Rodriguez y cols. evaluó la eficacia y seguridad del uso de abrocitinib en el tratamiento de pacientes con DA moderada a severa.(99) El MA analizó un grupo de tratamiento en monoterapia y combinado con CT. En el grupo monoterapia, el uso de abrocitinib 100 mg y 200 mg comparados con placebo lograron una mejoría clínica mayor, evaluada con EASI-75: OR 5,14; IC95% 3,21 a 8,23 y OR 11,26; IC95% 7,02 a 18,05 respectivamente. Para el grupo combinado con CT, los resultados para el abrocitinib 100 mg y 200 mg comparado con placebo fueron: OR 3,87; IC95% 2,63 a 5,70 y OR 6,12; IC95% 4,08 a 9,19 respectivamente. *Certeza alta*. Para el desenlace IGA 0/1 el resultado en el grupo monoterapia con abrocitinib 100 mg fue: OR 4,26; IC95% 2,43 a 7,46 y con abrocitinib 200 mg: OR 8,04; IC95% 4,62 a 13,96; para el grupo de abrocitinib 100 mg combinado con CT, fue: OR 3,63; IC95% 2,34 a 5,64 y para la combinación abrocitinib 200 mg con CT: OR 6,10; IC95% 3,94 a 9,44. *Certeza alta*.

d.Tablas SoF (Ver documento adjunto)

e. Preferencias de los pacientes:

Un estudio publicado en 2022 describió el impacto de la DA sobre la calidad de vida en una cohorte numerosa en Argentina.(100) Se realizó una encuesta estructurada a pacientes pediátricos y adultos con DA a través de Internet (n=1.650, 50% adultos y 50% pacientes pediátricos). El cuestionario fue completado por los cuidadores en el caso de niños, excepto 10 niños en el grupo de 6 a 11 años y 32 adolescentes que respondieron solos. La mayoría de los pacientes refirió comenzar con los síntomas de la DA durante la infancia (antes de los 11 años), pero el 20% de los participantes informó que las manifestaciones se presentaron en la adolescencia tardía y la edad adulta. El tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de la DA fue más corto en pacientes pediátricos (6 meses para el 45% de los pacientes < 5 años, 12 meses para el 55% de los pacientes < 11 años). El 15,5% de los pacientes fueron diagnosticados con DA al menos 5 años después del primer síntoma; sin embargo, en 6 provincias, este retraso en el diagnóstico fue hallado en el 25% de los participantes. El 60% de los pacientes tuvieron su diagnóstico de DA después de visitar al menos 3 médicos, entre ellos dermatólogos, pediatras y alergólogos. El 22,5% de los pacientes tenía antecedentes familiares de DA y el 33%, enfermedades alérgicas. Se informaron antecedentes personales de al menos una enfermedad alérgica en más de la mitad de la cohorte, incluidas alergias alimentarias (17,4%), alergias ambientales (36,5%), asma (25%) y rinoconjuntivitis alérgica (10%). Se evaluó la intensidad del prurito y la frecuencia subjetiva mediante escalas tipo Likert. La intensidad media del prurito fue de 7,81 (rango 0 a 10) y el 65% de los participantes lo definieron como "alto" (≥ 8 puntos). La puntuación media de la frecuencia fue de 6,89 y el 45,7% definieron la frecuencia como "alta" (≥ 8 puntos). Cuando ambos atributos se consideraron juntos, el 40% de los pacientes consideraron la intensidad y la frecuencia como "alta". El 96% de los pacientes con DA informaron también sangrado y supuración. Noventa y cinco de los participantes (5,8%) necesitaron al menos una hospitalización por DA (media: 2,2 ingresos hospitalarios), con mayor

frecuencia en niños hasta los 5 años y en el grupo de 26 a 40 años. Mil cuatrocientos veintiocho participantes informaron que la DA afectaba su calidad de vida (86,5%). Se caracterizaron 31 dominios específicos por escalas de Likert, que van de 0 a 10 puntos: la frustración, la ira, las alteraciones del estado de ánimo, el estrés y las alteraciones del sueño obtuvieron una puntuación media superior a 5 puntos. El impacto de los costos monetarios se calificó tan alto como el dolor y la ansiedad. Los tratamientos tópicos fueron muy utilizados, incluyendo emolientes (84%), CT (60%) y jabones especiales (60%). La satisfacción con el tratamiento fue definida como "moderada" por el 21% de los pacientes y el 40,5% de los participantes no estaban satisfechos con su régimen de tratamiento.

Una RS publicada en 2023 evaluó valores y preferencias de los pacientes y cuidadores en el manejo de la DA.(101) Se incluyeron 62 estudios (n=19.442; mediana de edad: 15 años, rango: 3 a 44 años; 59% de participantes mujeres. La evidencia de certeza alta mostró que los pacientes y los cuidadores preferían comenzar con tratamientos no médicos e intensificar la terapia a medida que aumentaba la gravedad de la DA. La evidencia de certeza moderada mostró que los efectos adversos del tratamiento eran una preocupación importante. La evidencia de certeza baja mostró que los pacientes y los cuidadores preferían tratamientos inodoros, que no fuesen visibles, y tuviesen un efecto mínimo en la vida diaria. Los pacientes valoraron los tratamientos capaces de aliviar el prurito y el ardor cutáneo y prefirieron aplicar CT con moderación. Los pacientes valoraron una fuerte relación médico-paciente. Algunos estudios presentaron perspectivas variadas y 18 tenían un alto riesgo de sesgo de patrocinio de la industria.

Una investigación cualitativa publicada en 2022 identificó los atributos que más influyeron en las preferencias de tratamiento en pacientes con diagnóstico clínico de DA autoinformada, sintomática.(102) Se realizaron entrevistas semi-estructuradas a adultos (>18 años), adolescentes (12 a 17 años) y cuidadores de niños (2 a 11 años) con DA leve, moderada o grave en los Estados Unidos y el Reino Unido. El análisis temático se utilizó para identificar y generar temas a través de los resultados de las entrevistas que describen los atributos del tratamiento de mayor importancia para los participantes. Se realizaron entrevistas cualitativas a 35 adultos, 35 cuidadores y 33 adolescentes participantes en ambos países (EE.UU.=51; Reino Unido=52) y todos los grupos de gravedad (leve=43; moderado=47 y grave=13). Los atributos de tratamiento más importantes incluyeron eficacia (96,1%; velocidad y duración del alivio de los síntomas), modo de administración (66%; vía de administración, frecuencia y conveniencia) y efectos secundarios (55,3%, a corto plazo, a largo plazo y generales). En relación con la eficacia, la resolución y la resolución rápida de todos los síntomas (75,7% y 77,7% respectivamente), seguidos de la resolución del prurito específicamente (55,3%) fueron los atributos del tratamiento relacionados con la eficacia informados con mayor frecuencia. Otros atributos de eficacia informados con frecuencia incluyeron cuánto duraron los efectos del medicamento (46,6%), qué tan bien humedeció y/o suavizó la piel (40,8%) y finalmente la reducción y/o prevención de los brotes (28,2%). Con respecto al modo de administración (tratamiento tópico, oral o inyectable) estaba plenamente ligado al atributo de frecuencia de administración; y se asoció directamente con la conveniencia o facilidad en la administración. Los cuidadores y los participantes con DA informaron que el tratamiento, principalmente tópico, era una carga o un inconveniente. Los medicamentos orales, en cambio, se describieron comúnmente como fáciles o rápidos

de tomar; y los tratamientos inyectables fueron los menos aceptados por la mayoría de los participantes. Por otro lado, la mayoría de los participantes y cuidadores también notaron que la frecuencia de administración influyó constantemente en su preferencia (88,3%), y la mayoría deseaba administrar o tomar su medicación con menos frecuencia. Finalmente, los efectos secundarios, incluidos los generales (52,4%) y los efectos a corto plazo (40,8%) y a largo plazo (31,1%), fueron informados sistemáticamente por adultos y cuidadores como atributos importantes del tratamiento. Los participantes informaron que consideraron los efectos secundarios a corto plazo (como ardor, náuseas o sensibilidad en la piel) y los efectos secundarios a largo plazo (como cambios en la pigmentación de la piel o el funcionamiento o daño de los órganos) al determinar la preferencia de tratamiento. Aunque los participantes adolescentes informaron haber considerado los efectos secundarios del tratamiento, lo hicieron con menos frecuencia que los adultos y los cuidadores; y comúnmente consideraron los efectos secundarios a corto plazo asociados con el tratamiento como el prurito o el ardor.

Otro estudio cualitativo publicado en 2018 exploró las creencias, experiencias y preferencias de los adolescentes con respecto a su tratamiento, a través de entrevistas de grupos focales a adolescentes de 12 a 18 años con DA.(103) Se reclutaron pacientes que hubiesen recibido al menos una receta de CT de clase 2 (moderadamente potentes) o 3 (potentes) en el año anterior en 9 farmacias comunitarias, en 3 regiones diferentes de los Países Bajos. Se realizaron tres grupos focales que incluían 15 adolescentes (8 hombres) con una edad media de 15,3 años. Durante los grupos focales, se discutieron 4 temas principales: impacto en la vida diaria, uso de medicamentos, suministro de información y sugerencias para mejorar el tratamiento. El prurito y el dolor se mencionaron comúnmente y casi todos los participantes experimentaron un empeoramiento de los síntomas después de la ducha y el ejercicio físico con sudoración. Pocos adolescentes recibieron comentarios negativos o preguntas de sus compañeros y algunos adolescentes ajustaron su ropa a sus síntomas, por ejemplo, usando pantalones largos para cubrir la piel afectada. Sin embargo, tener DA no interfirió con las actividades diarias de la mayoría de los participantes. Los adolescentes, en general, estaban satisfechos con la eficacia del tratamiento, aunque, preferían un efecto más rápido y persistente. Casi todos los adolescentes desarrollaron su propia rutina en el uso del tratamiento tópico, que a menudo no era la indicada por el médico. En general, usaron CT en mayor cantidad y por más tiempo de lo prescrito; la mitad de los adolescentes usaban CT todos los días y muchas veces no usaban emolientes o humectantes diariamente. Algunos de los pacientes con uso abundante de CT informaron una piel más delgada como un efecto secundario, sin embargo, continuaron usándolo. La razón principal del uso diario fue la falta de eficacia al usar menos cantidad. El tiempo limitado, el olvido y la indiferencia también fueron mencionados como factores de uso incorrecto. Los adolescentes tenían desconocimiento sobre el tratamiento y creencias incorrectas sobre el mecanismo de acción. Las experiencias negativas mencionadas con el tratamiento fueron que el mismo resultaba pegajoso, con mal olor y sensación de prurito y ardor. Si bien la aplicación del tratamiento tópico no requería mucho tiempo, los adolescentes mencionaron que la absorción dérmica era lenta y no siempre se ajustaba a sus horarios y necesidades. La mayoría de los adolescentes tenían poco contacto con su médico y los consejos sobre cómo usar el tratamiento tópico diferían entre los distintos médicos. Algunos adolescentes con síntomas menos severos visitaron a un médico sólo una vez y recibieron recetas repetidas sin visitas

posteriores, mientras que otros visitaban regularmente a su dermatólogo o médico general. La mayoría de los adolescentes olvidaron la información que recibieron al inicio del tratamiento, sin embargo, en el momento del grupo focal no sintieron la necesidad de información adicional.

Finalmente, un estudio publicado en 2020 evaluó atributos significativos del tratamiento y preferencias de los pacientes adultos con DA moderada a grave respecto a los tratamientos sistémicos en Estados Unidos y el Reino Unido.(104) Se realizaron entrevistas en profundidad (n=21) para identificar los atributos del tratamiento de la DA que los pacientes consideraban más importantes e informar la selección de atributos para una encuesta en línea de experimento de elección discreta administrada a pacientes con DA moderada a grave. A los pacientes entrevistados se les preguntó qué les gustaba y qué no de los tratamientos actuales y anteriores que habían recibido, así como qué factores influirían en su decisión de probar un nuevo tratamiento. Se identificaron conceptos importantes y tendencias dominantes a través de entrevistas para generar temas a través de un método de análisis temático. Los resultados de las entrevistas cualitativas se usaron para desarrollar un conjunto de atributos de tratamiento que reflejara las prioridades de los pacientes adultos con DA de moderada a grave y diferenciara potencialmente entre los distintos tratamientos sistémicos para la DA. Durante el trabajo cualitativo surgió que los atributos más importantes a la hora de seleccionar un nuevo tratamiento eran, sin ningún orden en particular: el tiempo hasta el inicio del alivio del prurito, la probabilidad de mejoría de la piel, la frecuencia o facilidad de administración, la conveniencia y la seguridad. Estos 4 atributos se encontraban entre los informados con mayor frecuencia y se incluyeron entre los 5 principales atributos que afectaban la preferencia de los pacientes. Se buscaron en la bibliografía eventos adversos a largo plazo característicos de los inmunosupresores sistémicos y de los JAKi en general, incluido el riesgo de infecciones graves, el riesgo de tromboembolismo venoso y el riesgo de malignidad. Debido a que los rangos para estos eventos entre una población con DA moderada a grave que utiliza tratamiento sistémico no estaban disponibles en el momento de este estudio, se utilizaron datos publicados en pacientes con enfermedades inflamatorias (ej.: artritis reumatoide) tratados con opciones de tratamiento sistémico similares. La encuesta final incluyó preguntas básicas demográficas y de antecedentes de salud junto con el DCE. Se realizó el análisis de las mismas para cuantificar las preferencias de los encuestados y las compensaciones que están dispuestos a aceptar entre los beneficios y los riesgos de los tratamientos. Se genera un peso de preferencia para cada nivel de atributo. La importancia relativa condicional de cada atributo se calculó como la diferencia entre el nivel de atributo con el peso de preferencia más alto y el que tiene el peso de preferencia más bajo, para permitir comparaciones entre atributos. Se analizaron 320 encuestas completadas en línea. La media de edad fue de 35 años, 73,8% mujeres y predominantemente de raza blanca (74,7%). La mediana de edad al diagnóstico de la DA fue de 17 años. En relación con los atributos, los encuestados prefirieron un inicio del alivio del prurito más rápido, una mayor probabilidad de mejoría de la piel a las 16 semanas y menores riesgos anuales de infección grave, tromboembolismo venoso y malignidad. Los encuestados también prefirieron un comprimido diario a una inyección cada 2 semanas. En promedio, los encuestados estaban dispuestos a aceptar el mayor aumento de punto porcentual posible en el riesgo de infección grave o el riesgo de tromboembolismo venoso para reducir el tiempo hasta el inicio del alivio del prurito de 14 días a 1 día, mejorar la probabilidad de mejoría de la piel a las 16

semanas del 15% al 35% o al 50%, o ingerir un comprimido diario en lugar de un medicamento inyectable. Por otro lado, los encuestados demostraron una menor tolerancia al riesgo de malignidad para reducir el tiempo hasta el inicio del alivio del picor de 14 días a un día, mejorando la probabilidad de la mejoría de la piel a las 16 semanas del 15% al 50% y usar un comprimido diario, por sobre un inyectable.

f. Estrategias y actividades de divulgación e implementación

Para que esta GPC tenga la aplicabilidad esperada es necesario planificar cómo se **divulgará e implementará** su contenido.

Entendemos por divulgar, comunicar y desarrollar actividades que busquen mejorar el conocimiento y/o las habilidades de médicos usuarios de esta guía, prestadores de servicios de salud y pacientes.

Para lograr este objetivo es fundamental, a través de las sociedades científicas, desarrollar programas de educación médica continua en DA a través de cursos, jornadas científicas, publicaciones en revistas societarias y *webinars on line* que permitan el acceso a profesionales del interior del país.

Con respecto a la implementación, *es la forma en que se trasladan las recomendaciones de la guía a la práctica clínica y al proceso de prestación de servicios de salud*. Para ello es necesario identificar las barreras del entorno local y proponer estrategias para resolverlas de acuerdo con los recursos humanos y económicos de los que se disponga.

Para ello se pueden implementar:

-Materiales educativos para médicos como folletos o publicaciones con información abreviada sobre la guía.

-Materiales desarrollados con vocabulario accesible para su difusión a través de las sociedades de pacientes y a través de medios de comunicación masiva.

-Telementoring a través de reuniones interactivas entre profesionales (programa ECHO® DA) donde se pueden dar a conocer las recomendaciones de la guía y acompañar a los colegas en la toma de decisiones terapéuticas.

7. REFERENCIAS

1. Antonietti C, Angles MV, Giachetti A, Diaz MS, Gloser D, Juskiewicz E, et al. Atopic dermatitis in children and adolescents seen at a general hospital in the City of Buenos Aires. Arch Argent Pediatr. 2022 Dec 1;e202202639.
2. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Apr;126(4):417–28.e2.
3. Angles MV, Antonietti CA, Torre AC, Juskiewicz Franzé E, Mazzuocolo LD, Parisi CAS. Prevalence of atopic dermatitis in adults. An Bras Dermatol. 2022 Jan-Feb;97(1):107-109. doi: 10.1016/j.abd.2020.10.016. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34839985; PMCID: PMC8799860.

4. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1284–93.
5. Bridgman, A. C., Block, J. K., & Drucker, A. M. (2018). The multidimensional burden of atopic dermatitis: an update. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 120(6), 603-606.
6. McMaster University. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. 2015. Available from: gradepro.org.
7. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación [Internet]. P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Available from: Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>.
8. De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, Deleuran M, Foley P, Girolomoni G, et al. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis: An International Consensus on a Set of Core Decision Points for Systemic Therapies. *Acta Derm Venereol*. 2021 Feb 17;101(2):adv00402.
9. De Bruin-Weller M, Deleuran M, Biedermann T, Bissonnette R, Foley P, Girolomoni G, et al. The Treat-to-Target Project in Atopic Dermatitis: One Year On. *Acta Derm Venereol*. 2023 Apr 21;103:adv5382.
10. Silverberg JI, Gooderham M, Katoh N, Aoki V, Pink AE, Wollenberg A. 327 Optimizing the management of atopic dermatitis with a new minimal disease activity concept and criteria and consensus-based recommendations for systemic therapy. *Br J Dermatol*. 2023 Jan 25;188(Supplement_2):ljac140.022.
11. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 6;2:CD012119.
12. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Nov;36(11):1904–26.
13. Bhanot, A., Huntley, A. & Ridd, M.J. Adverse Events from Emollient Use in Eczema: A Restricted Review of Published Data. *Dermatol Ther (Heidelb)* 9, 193–208 (2019). <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0284-3>.
14. Lynde CW. Moisturizers: What They Are And How They Work [Internet]. *Skin Therapy Letter*. 2001 [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://www.skintherapyletter.com/eczema/how-moisturizers-work/>
15. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116–32.

16. Mijaljica D, Spada F, Harrison IP. Skin Cleansing without or with Compromise: Soaps and Syndets. *Molecules* [Internet]. 2022 Mar 21;27(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27062010>
17. Mendes BR, Shimabukuro DM, Uber M, Abagge KT. Critical assessment of the pH of children's soap. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 May-Jun;92(3):290-5. doi: 10.1016/j.jped.2015.08.009. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26844391.
18. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD003871.
19. Collier E, Sangar S, Shen A, Davis J. A Closer Look at Bleach Baths: Evidence, Tub Size, and Instructions. *Dermatology*. 2022;238(3):603–8.
20. Bakaa L, Pernica JM, Couban RJ, Tackett KJ, Burkhart CN, Leins L, et al. Bleach baths for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis including unpublished data, Bayesian interpretation, and GRADE. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jun;128(6):660–8.e9.
21. Disponible:
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/listado_de_aguas_lavandinas_02-03-2020.pdf.
22. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Drucker AM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jul;89(1):e1–20.
23. Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica –AsoColDerma-. Centro dermatológico Federico Lleras Acosta Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. 2018.
24. Araviiskaia E, Pincelli C, Sparavigna A, Luger T. The Role of a Novel Generation of Emollients, “Emollients Plus”, in Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Dec 14;15:2705–19.
25. Draelos ZD, Feldman SR, Berman B, Olivadoti M, Sierka D, Tallman AM, et al. Tolerability of Topical Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther* . 2019 Mar;9(1):71–102.
26. Voegeli, David. Topical steroids and emollients in atopic eczema – which should be applied first?. *Practice Nursing* 2017, 28(1), 14–20. doi:10.12968/pnur.2017.28.1.14.
27. British National Formulary (BNF) 69. 69th edition. London:British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, March 2015.
28. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol*. 1998 Feb;138(2):293–6.
29. Nelson AA, Miller AD, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. How much of

- a topical agent should be prescribed for children of different sizes? *J Dermatolog Treat.* 2006;17(4):224–8.
30. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013 Jun;30(3):165–9.
 31. Fahrbach K, Tarpey J, Washington EB, Hughes R, Thom H, Neary MP, et al. Crisaborole Ointment, 2%, for Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther .* 2020 Aug;10(4):681–94.
 32. McDowell L, Olin B. Crisaborole: A Novel Nonsteroidal Topical Treatment for Atopic Dermatitis. *J Pharm Technol.* 2019 Aug;35(4):172–8.
 33. Draelos ZD, Ports WC, Vlahos B, Yeoh T, Wu-Linhares D, Brown MB, et al. Skin permeation and penetration of crisaborole when coapplied with emollients. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Dec;83(6):1801–3.
 34. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 35. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol.* 2004 Sep-Oct;21(5):561–3.
 36. Dabade TS, Davis DMR, Wetter DA, Hand JL, McEvoy MT, Pittelkow MR, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jul;67(1):100–6.
 37. Oranje AP, Verbeek R, Verzaal P, Haspels I, Prens E, Nagelkerken L. Wet-wrap treatment using dilutions of tacrolimus ointment and fluticasone propionate cream in human APOC1 (+/+) mice with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009 Jan;160(1):54–61.
 38. Schlessinger J, Shepard JS, Gower R, Su JC, Lynde C, Cha A, et al. Safety, Effectiveness, and Pharmacokinetics of Crisaborole in Infants Aged 3 to < 24 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A Phase IV Open-Label Study (CrisADe CARE 1). *Am J Clin Dermatol.* 2020 Mar 24;21(2):275–84.
 39. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012 Aug;24(3):253–60.
 40. Carrascosa JM, Gardeazábal J, Pérez-Ferriols A, Alomar A, Manrique P, Jones-Caballero M, et al. [Consensus document on phototherapy: PUVA therapy and narrow-band UVB therapy]. *Actas Dermosifiliogr.* 2005 Dec;96(10):635–58.
 41. J. Magdaleno-Tapial, J.M. Ortiz-Salvador, C. Valenzuela-Oñate, P. Marí-Cornejo, A. Esteve-Martínez, A. Pérez-Ferriols. Experiencia en el uso de fototerapia en pacientes pediátricos y comparación de esta técnica frente a pacientes adultos. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* Volume 111. Issue 1, 2020. Pages 41-46. ISSN 0001-7310. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.03.012>.

42. Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An Bras Dermatol*. 2017 Nov-Dec;92(6):801–6.
43. Kurz B, Berneburg M, Bäuml W, Karrer S. Phototherapy: Theory and practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Aug;21(8):882–97.
44. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 May;21(5):606–19.
45. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, Christoffers WA, Kievit W, de Jong EMGJ, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2015 Jun 1;172(6):1621–7.
46. Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. *Pediatr Dermatol*. 2017 Sep;34(5):528–34.
47. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):2717–44.
48. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018 Jun;178(6):1288–96.
49. Pajares Villarroya R, Manceñido Marcos N. [Controls needed in azathioprine or mercaptopurine - treated patients.]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009 Jul;101(7):505.
50. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327–49.
51. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 28;10(10):CD013870.
52. Barros N de M, Sbroglio LL, Buffara M de O, Baka JLCES, Pessoa A de S, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2021 Apr 2;96(4):397–407.
53. Chernyshov PV, Sampogna F, Pustišek N, Marinovic B, Manolache L, Suru A, et al. Validation of the dermatology-specific proxy instrument the Infants and Toddlers Dermatology Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1405–11.
54. 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*. 2014 Feb;133(2):429–38.
55. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jun;34(6):1016–21.
 56. 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*. 2013 Mar;172(3):351–6.
 57. Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, Hong CH, Jack CS, Jain V, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jun;37(6):1135–48.
 58. Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):733–40.e11.
 59. Fania L, Moretta G, Antonelli F, Scala E, Abeni D, Albanesi C, et al. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2022 Feb 28;23(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23052684>
 60. Bieber T, Paller AS, Kabashima K, Feely M, Rueda MJ, Ross Terres JA, et al. Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):1432–49.
 61. Trier AM, Kim BS. Insights into atopic dermatitis pathogenesis lead to newly approved systemic therapies. *Br J Dermatol [Internet]*. 2022 Nov 18; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljac016>
 62. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease [Internet]. Vol. 21, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022. p. 21–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-021-00266-6>
 63. Martinez-Cabriales SA, Kirchhof MG, Constantinescu CM, Murguia-Favela L, Ramien ML. Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jun 2;22(4):443–55.
 64. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):158–67.e1.
 65. Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. JAK-STAT inhibitors for the treatment of immunomediated diseases. *Med Clin*. 2019 May 3;152(9):353–60.
 66. M. Munera-Campos, J.M. Carrascosa. Inhibidores de JAK en dermatitis atópica, nuevas perspectivas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. Volume 114. Issue 8. 2023. Pages 680-707. ISSN 0001-7310. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.04.025>.

67. Ingrassia JP, Maqsood MH, Gelfand JM, Weber BN, Bangalore S, Lo Sicco KI, et al. Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk With JAK Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2023 Nov 1; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.4090>
68. Narla S, Silverberg JI. Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2023 Feb 17;34(5):366–86.
69. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf. Consultada noviembre 2023
70. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_en.pdf. Consultada noviembre 2023
71. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf. Consultada noviembre 2023
72. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf. Consultada noviembre 2023
73. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022 May;23(3):393–408.
74. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1120–35.
75. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):459–73.
76. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep 1;36(9):1409–31.
77. Gori N, Chiricozzi A, Malvaso D, D'Urso DF, Caldarola G, De Simone C, et al. Successful Combination of Systemic Agents for the Treatment of Atopic Dermatitis Resistant to Dupilumab Therapy. *Dermatology*. 2021 Jan 21;237(4):535–41.
78. Alvarenga JM, Maria Lé A, Torres T. Dupilumab for Atopic Dermatitis During Pregnancy and Breastfeeding: A Case Report. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2023 Oct 17; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2023.10.005>
79. Sideris N, Paschou E, Bakirtzi K, Kiritsi D, Papadimitriou I, Tsentemidou A, et al. New and Upcoming Topical Treatments for Atopic Dermatitis: A Review of the Literature. *J Clin Med Res*. 2022 Aug 24;11(17):4974.

80. Silverberg JI, Bissonnette R, Kircik L, Murrell DF, Selfridge A, Liu K, et al. Efficacy and safety of etrasimod, a sphingosine 1-phosphate receptor modulator, in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ADVISE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jul;37(7):1366–74.
81. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J, Kahale LA, Schünemann HJ, Living Systematic Review Network. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2017 Nov;91:47–53.
82. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4(37):1–191.
83. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Aug;47(2):198–208.
84. Giordano-Labadie F, Cambazard F, Guillet G, Combemale P, Mengeaud V. Evaluation of a new moisturizer (Exomega milk) in children with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(2):78–81.
85. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1357–63.
86. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):455–61.
87. Fishbein AB, Mueller K, Lor J, Smith P, Paller AS, Kaat A. Systematic Review and Meta-analysis Comparing Topical Corticosteroids With Vehicle/Moisturizer in Childhood Atopic Dermatitis. *J Pediatr Nurs*. 2019 Apr 23;47:36–43.
88. Axon E, Chalmers JR, Santer M, Ridd MJ, Lawton S, Langan SM, et al. Safety of topical corticosteroids in atopic eczema: an umbrella review. *BMJ Open*. 2021 Jul 7;11(7):e046476.
89. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;2015(7):CD009864.
90. Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug;75(2):410–9.e3.
91. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021 Apr;76(4):1053–76.
92. Tan XL, Thomas BR, Tan YJ, O’Toole EA. Effects of systemic therapies on

- pruritus in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Apr 1;47(4):658–66.
93. Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Solà I, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologics guidelines. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):45–58.
 94. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 14;9(9):CD013206.
 95. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. 2022 May;23(3):365–83.
 96. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282–93.
 97. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Lockshin B, Kosloski MP, et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Feb;35(2):464–75.
 98. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022 Sep;35(9):e15636.
 99. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life* [Internet]. 2021 Sep 6;11(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/life11090927>
 100. Echeverría C, Angles MV, Larralde M, Luna PC, Mazzuocolo LD, Moreno P. Impact of atopic dermatitis on quality of life: a large web-based survey from Argentina. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2022 Dec 21;79(4):369–73.
 101. Maleki-Yazdi KA, Heen AF, Zhao IX, Guyatt GH, Suzumura EA, Makhdami N, et al. Values and Preferences of Patients and Caregivers Regarding Treatment of Atopic Dermatitis (Eczema): A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2023 Mar 1;159(3):320–30.
 102. Ervin C, Crawford R, Evans E, Feldman SR, Zeichner J, Zielinski MA, et al. Patient and caregiver preferences on treatment attributes for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2022 Jun;33(4):2225–33.

103. Kosse RC, Bouvy ML, Daanen M, de Vries TW, Koster ES. Adolescents' Perspectives on Atopic Dermatitis Treatment-Experiences, Preferences, and Beliefs. *JAMA Dermatol.* 2018 Jul 1;154(7):824–7.
104. Boeri M, Sutphin J, Hauber B, Cappelleri JC, Romero W, Di Bonaventura M. Quantifying patient preferences for systemic atopic dermatitis treatments using a discrete-choice experiment. *J Dermatolog Treat.* 2022 May;33(3):1449–58.