



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**EMULSIONES DE APLICACIÓN CUTÁNEA  
PARA EL TRATAMIENTO DE LA  
DERMATITIS ATÓPICA**

Autor: Gema Montesinos García

Fecha: Junio 2019

Tutor: M<sup>a</sup> Elvira Franco Gil

## ÍNDICE

---

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>6</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>1. EMULSIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA</b> .....	<b>6</b>
<b>2. COMPONENTES PRINCIPALES DE LAS EMULSIONES<sup>(2)</sup></b> .....	<b>7</b>
<b>a) Corticoides tópicos</b> .....	<b>7</b>
<b>b) Inmunosupresores</b> .....	<b>9</b>
<b>c) Antibióticos</b> .....	<b>10</b>
<b>d) Emolientes</b> .....	<b>10</b>
<b>e) Antihistamínicos</b> .....	<b>11</b>
<b>3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA<sup>(2)(14)</sup></b> : .....	<b>11</b>
<b>4. EMULSIONES EMPLEADAS ACTUALMENTE</b> .....	<b>13</b>
<b>a) Emulsión a base de harina de avena</b> .....	<b>13</b>
• <b>Crema de avena vs Crema de prescripción sin esteroides</b> .....	<b>13</b>
<b>b) Emulsión de Ceramidas y Magnesio</b> .....	<b>14</b>
• <b>Crema Cer-Mg vs Crema con hidrocortisona</b> .....	<b>15</b>
• <b>Crema Cer-Mg vs Crema con emoliente</b> .....	<b>15</b>
<b>c) Comparación de emulsiones w/o</b> .....	<b>15</b>
<b>5. IMPORTANCIA SANITARIA Y SOCIAL DE LA DERMATITIS ATÓPICA</b> .....	<b>16</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19</b>

## RESUMEN

La **dermatitis atópica** es una enfermedad inflamatoria de la piel que cursa en brotes, su diagnóstico se fundamenta en un conjunto de manifestaciones clínicas, entre las que destaca el prurito.

El tratamiento es sintomático y preferiblemente tópico mediante la aplicación cutánea de emulsiones, cuyos componentes dependen del estado de la patología, para ello es necesaria la evaluación de la gravedad con índices como SCORAD o EASI, los cuales también serán útiles para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución de la patología. Actualmente hay varias emulsiones comercializadas, con distintas características y con las que se han obtenido buenos resultados.

Esta patología es importante tanto social como económicamente, ya que puede evolucionar apareciendo otras complicaciones y comprometiendo la vida del paciente y de sus familias. Para obtener un buen control de la enfermedad es necesario, además de administrar el tratamiento adecuado, tener como base una buena educación acerca de la patología.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La **dermatitis atópica (DA)** es una dermatosis crónica pruriginosa e inflamatoria, caracterizada por una piel seca y por su curso en brotes (exacerbaciones y remisiones), comúnmente llamada “*eczema*”. Las lesiones presentan una distribución típica según la edad. Es una de las patologías más comunes en niños, aunque también hay una posible persistencia en adultos. Forma parte de una condición hereditaria que engloba procesos como la rinoconjuntivitis alérgica y el asma bronquial, y cuya expresión cutánea es la dermatitis <sup>(1)</sup>.

La **etiopatogenia**<sup>(2)</sup> de la enfermedad es multifactorial, por lo que hay que tener en cuenta varios puntos:



Figura 1: etiopatogenia de la DA

### a) **Predisposición genética:**

Está relacionada con las mutaciones de genes que intervienen en la estructura y función de la epidermis, como genes de diferenciación epidérmica (gen de proteasas) y el gen de la *filagrina*<sup>(3)</sup>: la filagrina es la proteína principal de la capa córnea, contribuye en la integridad de la capa córnea, ordenando y estabilizando los filamentos de queratina; los pacientes atópicos pueden presentar defectos en este gen.

Todo esto da lugar a la persistencia de la **inflamación** en la piel fuera de los brotes. Se altera la estructura de las células epidérmicas, provocando una disfunción de la barrera cutánea y aumento del pH de la piel, lo que facilita la penetración de irritantes y alérgenos.

Hay otros genes implicados, como los relacionados con la producción de determinadas interleucinas, todas son citocinas Th2:

- IL-4: van a producir IgE específica frente a alérgenos

- IL-5<sup>(4)</sup>: atrae eosinófilos al foco de la inflamación, tiene relación con la severidad de la patología y con los antecedentes familiares de asma.
- IL-13<sup>(5)</sup>: contribuye a la pérdida de la función de la barrera cutánea, asociado a expresión de IgE, actúa directamente aumentando los niveles de eosinófilos en la piel.
- GM-CSF<sup>(6)</sup>: se ha comprobado que hay varios genotipos que pueden influir en la gravedad de la patología.

Si ambos padres tienen antecedentes de DA, el riesgo de que el hijo desarrolle la enfermedad es del 80%<sup>(7)</sup>.

### b) Disfunción de la barrera cutánea:

La barrera cutánea del paciente atópico presenta una disminución de varios de los componentes, como los *corneodesmosomas* o los *lípidos* que forman la capa lipídica, así como de *ácido linoleico* y de las *ceramidas* cutáneas.

Incluso en la fase libre de brotes, los pacientes con dermatitis atópica presentan alteraciones microscópicas en la piel, además, presentan una mayor pérdida de agua transepidérmica.

Como consecuencia, la piel atópica presenta microfisuras y grietas que contribuyen a la inflamación e infección.

Dado que es una situación de hidratación disminuida, microfisuras y alteración del pH, se facilita la penetración de irritantes y alérgenos, con la sensibilización y alergia posterior, provocando alteraciones inmunológicas que conducen a la infiltración celular de la dermis y a la inflamación permanente de la piel.

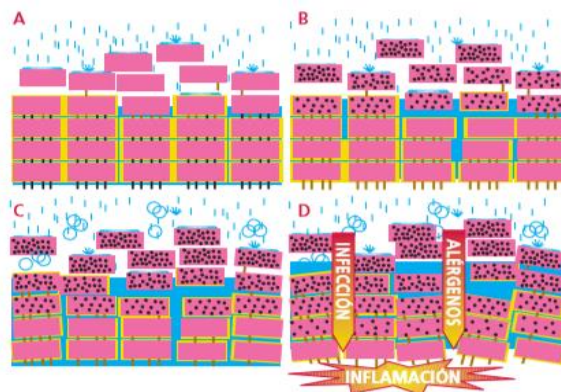


Figura 2: Alteración de la barrera cutánea

### c) Factores inmunológicos:<sup>(8)</sup>

a) **Inmunidad humoral:** la IgE está elevada en un 70-80% de los pacientes, esto tiende a relacionarse con la extensión e intensidad de la enfermedad, sobre todo cuando hay añadida la alergia respiratoria.

Su papel es cuestionable, ya que se han encontrado casos de amplia extensión de la lesión en los que las concentraciones de IgE son normales, además, hay otras enfermedades inflamatorias que pueden cursar con IgE elevada.

La IL-4, y en menor medida la IL-6, segregadas por los linfocitos T (LT) y los monocitos, aumentaría la producción de IgE por los linfocitos B (LB), posiblemente por un defecto en el control de los LB por parte de los LT.

Es posible que haya una exacerbación tras la adición de determinados alimentos, muchas veces precedido de urticaria<sup>(1)</sup>.

b) **Inmunidad celular:** se han descrito numerosas alteraciones en el número total de linfocitos circulantes y en sus diferentes subgrupos, al igual que dificultades en la estimulación in vitro de los LT:

- LTCD8 bajos en sangre
- LTCD4 altos en piel lesional
- NK bajos en sangre

La IL-4 producida por LT, parece programar a los LB para que segreguen IgE, además inhibe la secreción de Interferón gamma ( $IFN\gamma$ ) que actúa sobre los LB inhibiendo la síntesis de IgE, y sobre los LT facilitando las reacciones de hipersensibilidad retardada. Además, aumenta la expresión de receptores de baja afinidad para IgE.

Hay dos tipos de LT con diferentes patrones secretorios:

- Th2: segregan altas cantidades de IL-4 y poco IFN gamma
- Th1: apenas segregan IL-4, pero segregan mucho IFN gamma

En las *fases agudas* de esta patología parece que hay un predominio de los linfocitos **Th2**, mientras que en las *fases crónicas* existe un predominio **Th1**.

El diagnóstico<sup>(2)</sup> es eminentemente clínico, se basa en identificar el prurito, con lesiones de eccema de evolución crónica y simétrica, en distinto estadio evolutivo y de localización diferente según la edad.

Los criterios diagnósticos<sup>(2)</sup> más utilizados son los *criterios de Hanifin y Rajka*, para diagnosticarse como dermatitis atópica debe presentar mínimo 3 características tanto de los criterios menores (xerosis, ictiosis, catarata subcapsular, etc), como de los criterios mayores:

- Prurito:** el prurito intenso constituye la primera señal de dermatitis atópica. Induce al rascado, favoreciendo la aparición y agravamiento de las lesiones cutáneas e incluso la sobreinfección de estas.
- Morfología y distribución típicas:** varía en función de la edad del paciente, estableciéndose así una clasificación:
  - **Fase del lactante (1 mes- 2 años):** aparece erupción tipo eccema pruriginoso, afecta a cara, cuero cabelludo y cuello, siendo característico el eritema en mejillas. Es frecuente la sobreinfección bacteriana secundaria. Como consecuencia los niños serán más irritables y con mal dormir.
  - **Fase infantil (2 – 12 años):** puede ser una continuación de la fase lactante o puede aparecer por primera vez en esta etapa. Las manifestaciones clínicas son menos exudativas. Las zonas afectadas son muñecas, tobillos y cuello.
  - **Fase adolescente-adulto (>12 años):** pacientes que han sido atópicos desde la niñez o que inician la enfermedad a esta edad. La dermatitis está más localizada, con distribución similar a la etapa infantil. Las zonas afectadas son, frecuentemente, manos y pies, aunque también pueden verse afectadas la cara, cuero cabelludo, muñecas y antebrazos.

La piel aparece engrosada y escoriada en las zonas afectadas, sobre todo en las zonas flexurales (cuello, zona antecubital y fosa poplítea).



Figura 3: Dermatitis atópica lactante



Figura 4: DA crónica en antebrazos

Las lesiones pueden presentarse en tres estadios:

- **Agudas:** lesiones intensamente pruriginosas con pápulas sobre piel eritematosa, vesiculación, exudado seroso, excoriaciones por rascado y, en ocasiones, sangrado de las lesiones.
- **Subagudas:** pápulas eritematosas descamativas y excoriaciones
- **Crónicas:** liquenificación con engrosamiento de la piel, acentuación de los pliegues, pápulas con hiperqueratosis y cambios en la pigmentación de la piel

- c) **Duración en el tiempo de las lesiones:** se define por una duración de al menos 6 semanas. Cursa con brotes que son más frecuentes en determinadas épocas del año, generalmente empeoran en invierno.
- d) **Historia familiar o personal de atopía:** antecedentes personales o familiares, en parientes de primer grado de dermatitis atópica, asma bronquial alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, alergia alimentaria.

CRITERIOS HANIFIN Y RAJKA	
CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prurito</li> <li>2. Morfología y distribución típicas</li> <li>3. Dermatitis crónica o crónicamente recurrente</li> <li>4. Historia familiar o personal de atopía</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Xerosis</li> <li>2. Ictiosis. Hiperlinealidad palmar</li> <li>3. Reactividad cutánea inmediata, test cutáneos</li> <li>4. IgE sérica total elevada</li> <li>5. Inicio en edad temprana</li> <li>6. Tendencia a infecciones cutáneas. Trastorno en inmunidad celular</li> <li>7. Tendencia a dermatitis inespecífica de manos y pies</li> <li>8. Eccema del pezón</li> <li>9. Queilitis</li> <li>10. Conjuntivitis recurrentes</li> <li>11. Pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan</li> <li>12. Keratocono</li> <li>13. Catarata subcapsular</li> <li>14. Ojeras oscuras</li> <li>15. Palidez facial. Eritema facial</li> <li>16. Pitiriasis alba</li> <li>17. Pliegues en región anterior del cuello</li> <li>18. Picor con la sudoración</li> <li>19. Intolerancia a disolventes de las grasas y lana</li> <li>20. Acentuación perifolicular</li> <li>21. Intolerancia a alimentos</li> <li>22. Curso influenciado por factores ambientales y emocionales</li> <li>23. Dermografismo blanco y respuesta retardada frente a agentes colinérgicos</li> </ol>

**Figura 5:** Criterios de Hanifin y Rajka



## OBJETIVOS

---

El objetivo principal de este trabajo es conocer el papel de las emulsiones como tratamiento principal de aplicación cutánea para la dermatitis atópica.

Los objetivos que planteo a lo largo del trabajo son:

- Las emulsiones en el tratamiento de la dermatitis atópica
- Conocer los componentes principales de dichas emulsiones
- Criterios de evaluación de la dermatitis atópica
- Ejemplos de emulsiones empleadas hoy en día, conociendo su acción terapéutica y sus beneficios, ofreciendo una visión comparativa entre ellas
- Estimar la importancia sanitaria y social de la dermatitis atópica

## METODOLOGÍA

---

El desarrollo de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica en las bases de datos Scopus y Pubmed, teniendo en cuenta para la búsqueda los años 2016, 2017 y 2018, además de otras fechas cuyos estudios han resultado de interés.

Se han tenido en cuenta libros electrónicos, a los cuales he podido acceder gracias a la biblioteca UCM, así como guías especializadas.

Las palabras claves empleadas como filtro de búsqueda han sido: “dermatitis”, “atopic”, “emulsion”, “eczema”.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

### **1. EMULSIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA**

El tratamiento de la dermatitis atópica es sintomático, a día de hoy no existe un tratamiento curativo, comprende tanto tratamientos tópicos como sistémicos, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

Es un tratamiento complejo, dirigido a reestructurar la barrera epitelial, la deshidratación y el pH, y evitar la sobreinfección y la presencia de alérgenos. Debe ser personalizado para cada paciente, teniendo en cuenta la edad, extensión, localización y curso de la enfermedad. Se basa en el alivio de los síntomas, la prevención y disminución del grado y frecuencia de los brotes que caracterizan la enfermedad, modificando así el curso de la enfermedad y deteniendo, siempre que sea posible, la evolución de la marcha atópica.

Para que el tratamiento resulte efectivo se tienen que combinar una amplia gama de recursos como: la educación del paciente y su familia, identificar y evitar los factores desencadenantes, cuidar y tratar la piel correctamente. Se pueden emplear tanto medidas farmacológicas como no farmacológicas, siempre que se consiga el objetivo final del tratamiento<sup>(7)</sup>.

El tratamiento tópico<sup>(9)</sup> es el tratamiento principal para controlar la enfermedad, si no se consigue se pasará al tratamiento sistémico.

La forma farmacéutica del tratamiento tópico depende del grado de evolución de la patología:

- *Fase aguda*: se emplean preparaciones líquidas como baños astringentes (con solución acuosa de permanganato potásico 1:10000) o lociones.
- *Fase subaguda*: lociones o cremas.
- *Fase crónica*: cremas, pomadas o ungüentos.

Por lo tanto, las emulsiones de aplicación cutánea constituyen un tratamiento muy común en los pacientes con dermatitis atópica.

Una **emulsión**<sup>(10)</sup> es un sistema disperso termodinámicamente inestable de dos líquidos inmiscibles entre sí, en la que uno de ellos forma gotas de pequeño tamaño (de 0,1 a 100µm) que se denomina fase dispersa o interna, y el otro, fase continua o externa. Los **emulgentes** o **tensioactivos** son sustancias químicas que se sitúan en la interfase, disminuyendo la tensión superficial entre ambas fases, permitiendo así formar y estabilizar la emulsión.

La clasificación de las emulsiones depende de la disposición de sus fases:

- **Emulsión O/W**
- **Emulsión W/O:** tienen características cosméticas más desagradables que las anteriores, aunque proporcionan mayor emoliencia. En este grupo se incluyen las *cold-creams*, las cuales tienen características particulares, ya que son emulsiones muy inestables que al aplicarse sobre la piel se rompen, evaporándose el agua y proporcionando así sensación de frescor.
- **Emulsión W/S o silicónica:** suelen emplearse en tratamientos antiseborreicos, antiacnéicos. Tienen alta evanescencia.
- **Emulsiones múltiples (W/O/W o O/W/O):** son sistemas polifásicos. En las W/O/W una fase acuosa pequeña se incluye en otra oleosa más grande que a su vez está dispersa en una acuosa; en las O/W/O una fase oleosa pequeña se incluye en otra acuosa más grande, que a su vez está dispersa en una oleosa.

La composición de las emulsiones, para el tratamiento de la DA, varía dependiendo del objetivo que queremos conseguir: en el caso de querer reducir la inflamación se emplearán los corticoides, en cambio, para tratar la sobreinfección, el componente principal serán los antibióticos. A día de hoy tanto los dermatólogos como las Guías Farmacoterapéuticas recomiendan el uso de emulsiones como un paso clave y básico en el tratamiento de la dermatitis atópica<sup>(11)</sup>.

A la hora de la elección de una emulsión, es importante tener en cuenta los conservantes que contiene, así como la composición de alérgenos y fragancias, ya que estos podrían agravar la dermatitis. Se han realizado encuestas a pacientes a los cuales una determinada emulsión les parecía cosméticamente más agradable, en cambio, contenía Lauril Sulfato Sódico (LSS), el cual provoca irritación de la piel, agravando así la patología<sup>(11)</sup>.

## **2. COMPONENTES PRINCIPALES DE LAS EMULSIONES**<sup>(2)</sup>

Las emulsiones de aplicación tópica pueden tener distintos componentes activos como: corticoides, inhibidores de la calcineurina, antibióticos y/o emolientes. También podemos encontrar emulsiones con antihistamínicos, aunque no es común. La elección del componente activo principal va a depender del estadio de la enfermedad.

### **a) Corticoides tópicos:**

Constituyen el tratamiento más frecuente debido a su acción antiinflamatoria e inmunosupresora, además de su acción antiproliferativa y vasoconstrictora.

El mecanismo de su acción antiinflamatoria no se conoce totalmente; suprimen varios componentes de la vía inflamatoria, como la liberación de citocinas inflamatorias, y actúan sobre varias células del sistema inmunológico, como los linfocitos T, los monocitos, macrófagos, células dendríticas y sus precursores. Difunden a través de las membranas celulares e interaccionan con los receptores celulares de las células dérmicas.



La elección del corticoide varía en función del nivel de gravedad de la DA, empleando corticoides de mayor potencia en los estadios más graves, y de menor potencia en los más leves. Se recomienda su uso de forma intermitente, para así reducir su exposición y evitar los efectos adversos.

POTENCIA MUY ALTA	POTENCIA ALTA	POTENCIA MEDIA	POTENCIA BAJA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobetasol propionato 0,05%</li> <li>• Diflucortolona valerato 0,3%</li> <li>• Fluocinolona acetónido 0,2%</li> <li>• Halcinónido 0,1%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beclometasona dipropionato 0,025%</li> <li>• Betametasona dipropionato 0,05%</li> <li>• Betametasona valerato 0,5-0,1%</li> <li>• Budesonida 0,025%</li> <li>• Desoximetasona 0,25%</li> <li>• Diflucortolona valerato 0,1%</li> <li>• Fluocinolona acetónido 0,025%</li> <li>• Fluticasona propionato 0,005 y 0,05%</li> <li>• Hidrocortisona butirato 0,1%</li> <li>• Metilprednisolona aceponato 0,1%</li> <li>• Triamcinolona acetónido 0,1% (crema)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobetasona butirato 0,05%</li> <li>• Fluocinolona acetónido 0,01%</li> <li>• Fluocortolona hexanoato 0,25%</li> <li>• Hidrocortisona aceponato 0,127%</li> <li>• Hidrocortisona buteprato 0,1%</li> <li>• Mometasona furoato 0,1%</li> <li>• Prednicarbato 0,25%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluocortina 0,75%</li> <li>• Hidrocortisona acetato 0,1-2,5%</li> </ul>

**Figura 6:** Clasificación de los corticoides según su potencia

En el caso de la DA leve, el corticoide empleado es la *hidrocortisona 1%*. Para casos de DA moderada se emplea la *triamcinolona*, corticoide de potencia media, combinándose con otro como la *fluticasona*, que es un corticoide de potencia alta, para evitar recidivas.

En las formas más severas se emplean corticoides de alta potencia en un periodo de tiempo corto, de 7 a 10 días, para después continuar con corticoides de potencia media.

La duración recomendada del tratamiento es de 3 a 5 días hasta conseguir el control de la enfermedad, y hasta 2 semanas en la DA moderada y grave<sup>(9)</sup>.

Hay que aplicarlos formando una fina capa, una pequeña cantidad sobre el dedo índice sería suficiente para cubrir una superficie de dos palmos. Se aplican una vez al día, ya que no hay evidencia de beneficio al aplicarlo más de una vez.

Pueden emplearse junto con emolientes, aunque se recomienda aplicar los corticoides 15 minutos antes de la aplicación del emoliente.

- **Efectos secundarios de los corticoides**<sup>(12)</sup>:

Hay que evaluar varios aspectos como: la potencia y duración de la acción, los efectos glucocorticoide y mineralcorticoide, la vía de administración, tiempo de empleo, pauta, dosis y momento del día en el que se aplican (siendo más frecuente los efectos secundarios cuando se aplican por la noche). Es conveniente conocer si el paciente tiene alguna alteración previa relacionada, por ejemplo, con el metabolismo, con osteoporosis, enfermedades cardiovasculares o trastornos psíquicos.

La gravedad de los efectos depende de la zona de aplicación, ya que la absorción es mayor en zonas como: áreas intertriginosas, frente, cuero cabelludo, cara, antebrazo.

En la aplicación tópica los efectos secundarios más frecuentes son: supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, Síndrome de Cushing y efectos secundarios locales como atrofia dérmica, equimosis, púrpura, aparición de estrías y dermatosis.

Por lo tanto, los efectos secundarios que pueden aparecer son:

- Supresión del eje hipófiso-adrenal
- Síndrome de Cushing
- Inmunosupresión
- Metabolismo de la glucosa
- Gastrointestinales: gastritis, úlcera, sangrado gastrointestinal, pancreatitis, esteatosis hepática.
- Hueso: osteoporosis, osteonecrosis
- Enfermedad cardiovascular y alteraciones lipídicas: aumento de presión arterial, hiperproducción de lipoproteínas, arterioesclerosis.
- Piel y tejidos blandos: atrofia dérmica, púrpura, acné, hipertrichosis, alopecia, estrías.
- Músculo: atrofia y debilidad
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, depresión, cuadros psicóticos
- Ojos: cataratas subcapsulares posteriores bilaterales, glaucoma, exoftalmos
- Sistema genitourinario y reproductor: alteraciones menstruales, disminución de fertilidad.
- Embarazo: hendiduras platinas en la descendencia

Para evitarlos, se procura que el tratamiento con corticoides sea con la mínima dosis efectiva y durante el mínimo tiempo posible.

#### **b) Inmunosupresores:**

Los inmunosupresores empleados en esta patología son los inhibidores de la calcineurina <sup>(9)(13)</sup>, se unen e inhiben la acción de la calcineurina, proteína implicada en la activación de las células T, inhibiendo la producción de las citocinas que participan en la inflamación de la DA.

Como ventaja frente a los corticoides, no producen atrofia cutánea, aunque pueden producir otros efectos adversos como ardor o eritema local.

- *Pimecrólimus*: derivado de *Streptomyces hygroscopicus*. Es muy efectivo y con nula toxicidad, incluso en las zonas en las que los corticoides están contraindicados. Están indicados en la DA leve-moderada en pacientes mayores de 2 años. Elimina rápido el prurito y tiene una acción sistémica prácticamente nula. El tratamiento precoz disminuye la aparición de lesiones, disminuyendo la necesidad de corticoides tópicos. Se aplican dos veces al día y, como máximo, durante 6 semanas consecutivas. No debe emplearse en los casos de dermatitis sobreinfectadas.
- *Tacrolimus*; derivado de *Streptomyces tsukubaensis*. Se indica en la DA moderada-grave. Se aplica dos veces al día, como máximo 3 semanas consecutivas. Se puede aplicar de forma intermitente con periodos de descanso. Su uso está aprobado por la FDA para pacientes mayores de 2 años. No debe utilizarse en infecciones cutáneas ni en dermatitis sobreinfectadas.

### c) **Antibióticos:**

Se emplean en los casos de **sobreinfección bacteriana** frecuentemente producida por *Staphylococcus aureus*, el cual se comporta como un superantígeno estimulando el sistema inmunológico, produciendo una hiperestimulación de linfocitos T y una inflamación permanente. También se han diagnosticado casos de sobreinfección por *Streptococcus pyogenes*, aunque es menos frecuente.

El tratamiento tópico de elección frente a *S.aureus* es la *mupirocina*, se ha comprobado que disminuye la gravedad de la patología. Otros antibióticos que se recomiendan son el *ácido fusídico* y la *retapamilina*. La *gentamicina* no se emplea con frecuencia ya que tiene efectos secundarios y desarrolla resistencias rápidamente.

Cuando la afectación cutánea por sobreinfección es extensa y el control no es posible con antibióticos tópicos, se recurre a la administración de antibióticos orales, empleando como primera línea la *cloxacilina* durante 5-7 días, aunque la *amoxicilina-clavulánico* o la *cefuroxima* también se consideran una buena alternativa. En el caso de que aparezcan altos niveles de *S.aureus* resistente a penicilinas, se recomienda *clindamicina* o *trimetoprim-sulfametoxazol*.

Además de sobreinfección bacteriana, puede haber casos en los que aparezcan infecciones por **dermatofitos**, siendo el más habitual *Pityrosporum ovale*, en zonas como el cuero cabelludo, cara y cuello. En estos casos como tratamiento de elección se emplea el *ketoconazol* tópico. Si la afectación es muy intensa se pasará al *ketoconazol* vía sistémica.

También se han descrito casos de **sobreinfección por herpes virus**. Cuando ocurre es grave y se denomina *erupción variceliforme de Kaposi*. Dado que no hay indicación de uso de antivirales vía tópica en la dermatitis atópica, cuando esto ocurre el tratamiento de esta infección es sistémico, con *Aciclovir* vía endovenosa.



**Figura 7:** Erupción variceliforme de Kaposi

### d) **Emolientes<sup>(11)</sup>:**

Son productos que favorecen la retención de agua en la piel, manteniéndola hidratada. Se consideran como buen tratamiento previo a la aplicación de corticoides.

De forma general, se distinguen dos tipos en función de su mecanismo de acción:

- **Agentes oclusivos:** forman una barrera hidrofóbica y retardan la pérdida de agua. Son similares a los lípidos bicapa intercelulares de ceramida, colesterol y ácidos grasos libres. Destacan en este grupo: *lanolina*, *aceites minerales*, *aceite de oliva*, *vaselina*, *parafina* y *silicona*.

- **Humectantes:** captan el vapor de agua de la atmósfera, hidratando así la piel. Son similares a los factores hidratantes naturales de los corneocitos (FNH). Destacan: *colágeno, elastina, urea, estearato de glicerol y manteca de karité.*

Los ingredientes mayoritarios que tienen las formulaciones emolientes son comunes: *productos de petróleo, glicerina o aceite de palma.*

Para el tratamiento de la dermatitis atópica, un emoliente ideal tiene que cumplir tres acciones:

- *Agente oclusivo* para disminuir la pérdida de agua.
- *Humectante* para aumentar la capacidad de retención de agua.
- *Lubricante* para disminuir la fricción de la piel.

#### e) Antihistamínicos:

A día de hoy no se emplean de forma tópica, ya que además de no tener apenas eficacia en la disminución del prurito, se ha demostrado que potencian la sensibilización de la piel<sup>(9)</sup>.

La *histamina* puede actuar como inductora del prurito por medio de los receptores H1, H3 y H4, aunque la liberación de histamina en cuanto a la inducción del prurito en la dermatitis atópica tiene una importancia menor, ya que este se produce mayormente por la liberación de IL-13.

Sí son empleados de manera sistémica en niños, ya que se aprovecha el efecto sedante que producen, facilitando así el descanso nocturno, el cual puede verse afectado por el rascado. Actualmente no se indican de manera continuada, sino que se emplean únicamente para el prurito en brote agudo. Además, se ha demostrado que su asociación con corticoides y/o inmunomoduladores disminuye de manera importante el prurito.

Los antihistamínicos recomendados son los de primera generación, ya que atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen un efecto rápido. Los más empleados son la *hidroxicina* (1ª generación) y la *cetirizina* (2ª generación), esta última se emplea como profilaxis del asma en los niños con DA.

La duración del tratamiento es mientras persista el prurito y el rascado, y habrá que suspenderlo en cuanto cese.

### 3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA<sup>(2)(14)</sup>:

Para poder elegir la emulsión adecuada para el tratamiento del paciente, es necesario evaluar la gravedad de la patología. Los parámetros y las características que cito a continuación son evaluados habitualmente en el estudio y comparación de las emulsiones.

Los parámetros que se tienen en cuenta son: evaluación del eczema orientada al paciente, cuestionario sobre calidad de vida, escala de ansiedad y depresión, cuestionario de salud, evaluación global del paciente sobre el estado de su enfermedad, cuestionario de la evaluación nasosinusal, síntomas oculares, IGA, EASI (*Eccema Area and Severity Index*), SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), prurito.

En los estudios de comparación de las emulsiones de las que hablaré más adelante, la eficacia de los productos se determinó evaluando principalmente el SCORAD, además de otros parámetros como: TEWL (Trans-epidermal Water Loss), hidratación del estrato córneo (SC),

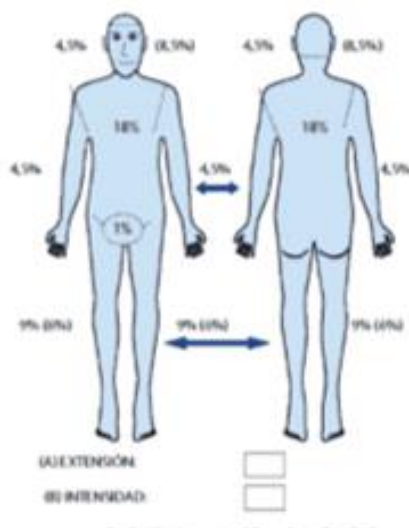
pH, sebo, temperatura, eritema, concentración de melanina, y control del grosor y densidad ultrasonográficos de la piel.

Dado que es muy importante la opinión del paciente a la hora de elegir una emulsión, es común que en estos tipos de estudio se le facilite al paciente un cuestionario para valorar la tolerabilidad y la aceptación del producto, así como la evolución del paciente a lo largo del tratamiento. Estos cuestionarios pueden realizarse mediante, esto hará más fácil el seguimiento por parte de los profesionales de la salud<sup>(15)</sup>.

El **índice SCORAD** incluye:

- Valoración de 6 signos clínicos (eritema, edema, exudación, excoriación, liquenificación, xerosis) con una escala de valores entre 1 y 3, según la intensidad y medidos en una parte representativa del cuerpo
- Medición de la extensión de la enfermedad usando la “regla de los cuatro 9”
- Escala visual de los síntomas subjetivos (picor y trastornos del sueño) valorados del 1 al 10.

De esta forma se clasifica la enfermedad en: leve (<15), moderada (14-40) o grave (>40). La puntuación máxima es 103.



**Figura 8:** Valoración índice SCORAD

El **índice EASI** no incluye síntomas subjetivos y se basa en:

- Intensidad de 4 signos clínicos (eritema, induración/pápula, excoriaciones y liquenificación) valorada en 4 regiones del cuerpo (cabeza-cuello, brazos, tronco, piernas) con una escala del 0 al 3.
- Valora la extensión de cada una de estas 4 regiones en una escala del 0 al 6.

La puntuación de cada región del cuerpo se obtiene multiplicando la suma de la gravedad de los 4 signos clínicos por el área afectada, multiplicando el resultado por un valor constante que refleja la contribución de cada región del cuerpo en la superficie total del mismo. La puntuación máxima es 72.

Tanto SCORAD como EASI, son escalas útiles para la evaluación global de la gravedad de la dermatitis atópica por el médico, por el paciente y por su familia, además de ser útil para valorar la respuesta al tratamiento.

#### 4. EMULSIONES EMPLEADAS ACTUALMENTE

A lo largo de este apartado comentaré y compararé diferentes emulsiones empleadas hoy en día para el tratamiento de la dermatitis atópica.

##### a) Emulsión a base de harina de avena<sup>(16)</sup>:

La **avena** está incluida en los productos naturales aprobados por la FDA para OTC (Over-the-counter) protectores de la piel. Se ha demostrado que la harina de avena inhibe la actividad de NFκB de los queratinocitos así como la producción de citocinas e histamina. La acción de la harina de avena es debida a sus componentes, entre los que destacan: *saponinas* las cuales tienen acción limpiadora; *betaglucanos* que son polisacáridos con acción humectante; *avenantramidas*, que son polifenoles con acción calmante, desensibilizante y antioxidante; y gran composición de *lípidos*, los cuales ayudan a disminuir la pérdida de agua de la piel<sup>(17)</sup>.

Las **cremas OTC de avena** (Aveeno®; Johnson & Johnson) tienen la capacidad de proteger temporalmente la piel y ayudar a que se produzca una menor irritación y picazón en la piel. Han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento de la dermatitis atópica severa y moderada, tanto en adultos como en niños.

Forma una barrera protectora oclusiva en la piel, hidratando y retrasando la pérdida de agua. Por lo tanto, se considera un buen tratamiento de primera línea en las primeras etapas de la dermatitis atópica moderada-grave.



Figura 9: crema Aveeno®; Johnson & Johnson

Una alternativa a esta crema, es una **crema libre de esteroides**, para la cual se necesita prescripción y que constituye un tratamiento estándar en este tipo de dermatitis. Como consecuencia, se han realizado estudios comparativos entre la crema OTC y la crema por prescripción.

##### • Crema de avena vs Crema de prescripción sin esteroides:

La **crema con prescripción sin esteroides** (Epiceram®; Promius Pharma) actualmente se comercializa en EEUU con el fin de tratar las afecciones de la piel seca, controlando y aliviando tanto el ardor como la picazón característica de la dermatitis atópica.

Aunque actualmente se encuentran alternativas a esta crema, como preparaciones con distintas concentraciones de corticoides, para aumentar la eficacia del tratamiento.



Figura 10: crema Epiceram®; Promius Pharma

Como diferencia de esta crema respecto a la anterior encontramos los **ingredientes**<sup>(18)</sup>: en la crema con prescripción, los ingredientes activos son tres lípidos esenciales (ceramidas, colesterol, ácidos grasos libres),



los cuales se encuentran disminuidos en esta enfermedad y son los tres principales componentes del cemento intercorneocitario. Por lo que, al administrar de forma exógena estos componentes se ayuda a reparar la barrera de la piel.

Es importante destacar que esta crema con prescripción no contiene esteroides ni fragancias, no es comedogénica y no contiene parabenos ni propilenglicol, los cuales podrían producir sequedad en la piel, agravando así la patología.

Ambas cremas produjeron una mejoría clínica en los pacientes en los que se realizó el estudio. Con ambas se ahorraría el empleo de los corticoides en el tratamiento de la enfermedad, sin dejar de proporcionar un alivio de los síntomas, podrían usarse como un tratamiento complementario para disminuir la exposición frente a los corticoides y a los inhibidores de la calcineurina.

Un criterio importante a considerar a la hora de la elección de uno de estos dos tipos de emulsión es el criterio socioeconómico, ya que actualmente el precio de la crema con prescripción es de unos 100\$, a diferencia de la crema de libre venta cuyo precio es alrededor de los 12\$.

Tanto por el aspecto económico como por sus beneficios, actualmente los médicos tienen más tendencia a recomendar este tipo de crema OTC.

Dado que ambas cremas tienen un beneficio comparable, el criterio económico es un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de la elección, por lo sería más recomendable la crema a base de harina de avena.

#### **b) Emulsión de Ceramidas y Magnesio<sup>(19)</sup>:**

Las **ceramidas** derivan de la hidrólisis de las esfingomielinas, se organizan en láminas en los espacios intercorneocitarios, disposición que determina la función de la barrera. Se ha confirmado que pacientes con DA tienen problemas para sintetizar las ceramidas.

Respecto al **Magnesio** (Mg), su mecanismo de acción a día de hoy es prácticamente desconocido, aunque se sabe que tiene un efecto positivo. Los baños de Mg en la DA están recomendados por su efecto beneficioso sobre la barrera cutánea. Los últimos estudios indican su posible participación en la síntesis de ceramidas, además, se ha comprobado que niños con DA tienen un déficit de Magnesio.

Es por esto que la **crema emoliente con Mg y ceramidas** (*Dermalex™ Eczema*) tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de esta enfermedad. Para estudiar su beneficio, se ha comparado con dos tipos de preparaciones: una emulsión con hidrocortisona y otra cuyo único componente activo es un emoliente.



**Figura 11:** crema *Dermalex™ Eczema*

Se compararon aspectos como: pérdida de agua, hidratación y **FNH**<sup>(20)</sup> (Factor Natural de Hidratación: mezcla de sustancias higroscópicas que constituyen la fase acuosa de la emulsión O/A epicutánea natural que se forma sobre los corneocitos, y que ayuda a evitar una excesiva pérdida transepidérmica de agua. Una disminución de FNH está relacionada con el aumento de brotes. Tiene importancia tanto en la hidratación de la piel, como en la defensa antimicrobiana y en el estadio inflamatorio de la piel).

- **Crema Cer-Mg vs Crema con hidrocortisona**

Al principio de la aplicación, la disminución de las áreas afectadas fue mayor con la crema de hidrocortisona, pero con el paso del tiempo las diferencias no fueron significativas. Además, ambas cremas obtuvieron una disminución de la pérdida de agua, por lo que se produjo una mejoría de la barrera cutánea.

En cambio, la crema Cer-Mg proporcionó una mejoría mayor en la hidratación de la piel.

La crema con corticoides hizo que el FNH disminuyera, mientras que con la crema Cer-Mg se tuvo el efecto contrario, aumentando el FNH y mejorando así la función de la barrera cutánea.

- **Crema Cer-Mg vs Crema con emoliente:**

El tratamiento emoliente proporcionó un aumento de la pérdida de agua.

Con la crema Cer-Mg se observó una mejoría en la hidratación de la zona tratada.

No hubo diferencias significativas respecto al FNH, aunque mientras que con la crema Cer-Mg no hubo cambios, con la crema emoliente se observó una ligera disminución del FNH.

Tras varias semanas de tratamiento, se ha demostrado que la Cer-Mg tiene beneficios sobre los emolientes y una eficacia clínica comparable a la de la hidrocortisona.

Como conclusión de ambas comparaciones, en ambos estudios se obtuvo un aumento del FNH con la crema Cer-Mg, mientras que las otras lo disminuían.

En definitiva, la crema Cer-Mg es un método eficaz empleado actualmente para la mejoría de los síntomas clínicos y de la barrera cutánea. Esta crema podría usarse tanto como tratamiento independiente, o como terapia coadyuvante a otra terapia base de la DA.

- c) **Comparación de emulsiones w/o**<sup>(21)</sup>:

Las emulsiones de fase externa oleosa proporcionan una mayor emoliencia a la piel que las de fase externa acuosa, es por eso que son bastante empleadas en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Para estudiar su eficacia, se compararon dos emulsiones w/o: una de ellas contiene como componente principal ácido linoleico, en cambio la otra contenía urea.

El **ácido linoleico** es el ácido graso más abundante en la epidermis, sus derivados tienen un papel esencial en la estructura y función de la barrera de permeabilidad del estrato córneo, ya que son necesarios para la síntesis de ceramidas. Además, se ha comprobado que tiene un importante efecto antiinflamatorio, ya que es ligando natural de PPAR $\alpha$ . Su defecto es importante en la dermatitis atópica<sup>(22)</sup>.

La **urea** es un agente emoliente con carácter humectante, actúa solubilizándose en el agua y formando complejos, reteniendo así agua en la piel y disminuyendo el porcentaje total de pérdida de agua.

El objetivo de estas emulsiones es corregir los factores que pueden alterar la barrera epidérmica, como son: efectos ambientales, pérdida de agua, conservación del balance electrolítico.

Al comienzo del estudio, el eritema fue mayor en las zonas tratadas con la emulsión que contenía ácido linoleico, además en esta zona se encontró que el pH era mayor.

Tras varias semanas de tratamiento, ambas emulsiones producían una disminución del SCORAD local y un aumento de la hidratación del estrato córneo. En cambio, solo la emulsión de ácido linoleico producía una disminución del TEWL y del eritema.

El efecto que produce la emulsión con ácido linoleico es comparable con el efecto de una emulsión que contiene hidrocortisona.

Se comprobó que estas emulsiones producían variaciones en las concentraciones de melanina en la piel: la crema con ácido linoleico producía un aumento, en cambio la crema con urea disminuía la concentración de melanina.

El aumento producido por el ácido linoleico puede ser por el efecto postinflamatorio, el cual produce una disminución de la hiperpigmentación, además, los productos que contienen ácidos grasos insaturados (como ácido linoleico y oleico) pueden disminuir la actividad tirosinasa y por lo tanto disminuir la síntesis de melanina<sup>(23)</sup>.

Por lo tanto, ambos productos aumentaron la hidratación de la piel, mejorando así la gravedad clínica de la enfermedad. Sin embargo, solo la emulsión que contiene ácido linoleico redujo el eritema debido a sus características antiinflamatorias.

La satisfacción por parte de los pacientes fue mayor con la emulsión a base de ácido linoleico, ya que la urea tras su aplicación da sensación de picazón. Esto es debido a que, aunque la urea es un componente del FNH, es importante tener cuidado en su concentración y pH de preparados que la contienen; ya que a concentraciones superiores a las que se encuentra en la piel tiene un efecto queratolítico (peeling) y a pH superior al epicutáneo (que es ácido 4.2-5.5) se descompone y libera amoníaco, que irrita y da sensación de picazón. La urea tiene que formularse a pH ácido para no aumentar la presencia de amoníaco en la piel atópica<sup>(24)(25)</sup>.

Por lo tanto, aunque ambas cremas proporcionan un alivio de los síntomas, es importante tener en cuenta la sensación que produce en el paciente después de aplicarla, por lo que en este caso sería más recomendable la crema que contiene ácido linoleico, ya que produce una sensación más agradable tras su aplicación.

## **5. IMPORTANCIA SANITARIA Y SOCIAL DE LA DERMATITIS ATÓPICA**

Actualmente, la dermatitis atópica es una enfermedad importante tanto social como económicamente; para estudiar su impacto se pueden considerar dos aspectos como la prevalencia y la comorbilidad<sup>(14)</sup>.

### **• Prevalencia y manifestaciones:**

Tanto la prevalencia como las manifestaciones varían dependiendo de la edad del paciente. El 90% de los casos debutan en la infancia, el 16% de los niños menores de 16 años están diagnosticados de DA, y un 10% continúan con la patología después de los 18 años.

Es importante tratar de controlar a tiempo la enfermedad, ya que se estima que al menos el 50% de los niños atópicos mantendrán alguna manifestación de la enfermedad durante la adolescencia, además un 20% mantiene alguna manifestación en la vida adulta.

Aunque no es frecuente, pueden encontrarse casos en los que la enfermedad ha aparecido por primera vez en la etapa adulta (1-3% de los casos totales de DA).

Con frecuencia, los adultos no presentan antecedentes de sensibilización mediada por IgE, ni antecedentes familiares, estos casos pueden tener especial gravedad y pueden ser refractarios al tratamiento.

En España la prevalencia de dermatitis atópica es del 0,08%.

- **Comorbilidades:**

Si la enfermedad no se trata a tiempo pueden aparecer varias complicaciones como: marcha atópica, afectación psiquiátrica, comorbilidades (oculares, renales, gastrointestinales, síndrome metabólico), y una posible afectación cardiovascular.

La **marcha atópica** es la complicación más frecuente en los pacientes diagnosticados de DA. Es una forma de establecer la evolución de la enfermedad alérgica desde la sensibilización hasta la aparición de los síntomas clínicos, se correlaciona con la aparición de IgE específicas. En la mayoría de los casos el eccema atópico constituye la primera manifestación de la diátesis atópica.

De forma general, la dermatitis atópica se presenta entre el nacimiento y los 3 meses, más tarde aparecen las alergias alimentarias, principalmente durante el segundo año de vida, el compromiso respiratorio ocurre durante los 3 y 7 años de edad, el asma se presenta generalmente entre los 7 y 15 años de edad.

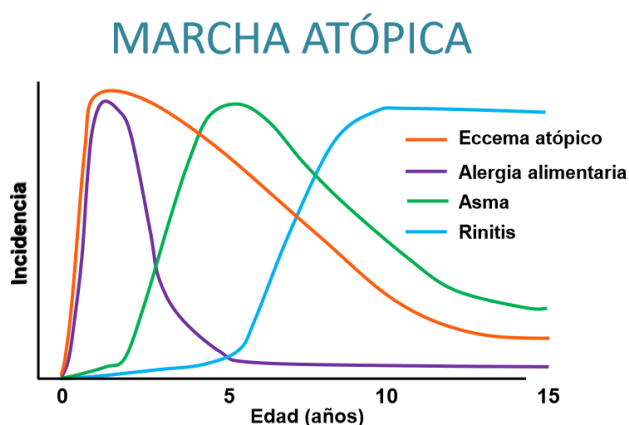


Figura 12: Desarrollo de la marcha atópica

Si la dermatitis atópica continúa avanzando puede aparecer una **afectación psiquiátrica**, aumentando el riesgo de enfermedades neuropsiquiátricas como: depresión, déficit de atención, alteraciones en el habla de los niños, cefaleas y convulsiones. Tanto en niños como en adultos pueden aparecer alteraciones del sueño.

En adultos el prurito interfiere en el descanso nocturno, apareciendo alteraciones del sueño (insomnio, dificultad de conciliación, despertar precoz), fatiga y somnolencia diurna. Pueden verse afectadas actividades cotidianas, las relaciones interpersonales y la vida sexual. En un

nivel mayor de gravedad, el impacto en la salud mental puede conducir a un riesgo elevado de depresión, ansiedad e ideación suicida.

Hay que tener en cuenta que esta enfermedad supone **gastos económicos** muy elevados: tanto directos (visitas médicas, coste farmacológico), como indirectos (pérdida de horas lectivas y de productividad), tanto a nivel personal como para los sistemas sanitarios.

La dermatitis atópica también tiene un **impacto social**, debido a la necesidad de evaluar el impacto de la DA grave en el entorno familiar y de los cuidadores de los pacientes. Se trata de una enfermedad “familiar” más que individual, y tiene que ser valorada como tal.

Por lo tanto, es una patología con un impacto importante sobre la **calidad de vida**<sup>(26)</sup>, tanto del individuo que la padece como de sus familiares, sobre todo en los casos de DA infantil. La calidad de vida se evalúa con la *calidad de vida diaria*, incluyendo su nivel de vida y la vida familiar y en comunidad. Los pacientes con esta patología tienen una amplia variedad de síntomas que pueden comprometer sus vidas.

La depresión y el estrés de los padres de niños diagnosticados de DA, se ha relacionado con calificaciones de calidad de vida más bajas. Hay evidencia de que esta patología les condiciona ciertas decisiones de la vida del paciente, sobre todo actividades sociales o deportivas.

Es por ello que se han formulado questionarios dirigidos tanto a los pacientes como a sus familias, de forma que se evalúan múltiples aspectos de su vida diaria, así como emociones, relaciones sociales o aspectos cognitivos, teniendo en cuenta los síntomas y sus tratamientos<sup>(27)</sup>.

Se ha demostrado que una adecuada educación acerca de la patología mejora la calidad de vida, además de lograr resultados mejores y más permanentes<sup>(7)</sup>.

## CONCLUSIONES

---

Las emulsiones de aplicación cutánea tienen gran importancia en el tratamiento de la dermatitis atópica, ya que el tratamiento de esta patología es sintomático y se trata, principalmente, de manera tópica.

Los componentes activos de las emulsiones son distintos en función del estado de la patología, por lo que podemos encontrar corticoides, inmunosupresores, antibióticos y emolientes como ingredientes activos. Los antihistamínicos actualmente no se emplean de forma tópica, pero son útiles vía sistémica para solucionar los trastornos del sueño que pueden aparecer en la dermatitis atópica.

Es importante saber el estado de la enfermedad para poder tratarla correctamente, para ello existen varios parámetros de evaluación, como son el índice SCORAD y EASI. Además son útiles para ver la respuesta del paciente al tratamiento y la evolución de la enfermedad.

A día de hoy hay varias emulsiones comercializadas para el tratamiento de la dermatitis atópica, el objetivo que tienen es intentar disminuir la aplicación de corticoides tópicos, evitando así la aparición de efectos adversos. Por lo que se han realizado varios estudios comparativos, ya que presentan distintas ventajas.

La dermatitis atópica es una enfermedad importante socioeconómicamente: además de los gastos directos e indirectos que supone la patología, puede evolucionar apareciendo complicaciones y comprometiendo la vida del paciente y de sus familias, por lo que tiene gran impacto sobre la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Awad P. Actualización en dermatitis atópica. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2002; 13 (3): 15-52.
2. Martín M.A. Guía de tratamiento de la dermatitis atópica en el niño. Madrid: Ergon; 2011.
3. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol* 2016; 91 (4): 472-478
4. Trinidad MR. Dermatitis [en línea]. España: ECU. [fecha de acceso 28 de abril de 2019]. URL disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/reader.action?docID=3214064>
5. Brandt, EB, Sivaprasad, U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol* 2011; 2 (3).
6. Rafatpanah H, Bennett E, Pravica V et al. Association between novel GM-CSF gene polymorphisms and the frequency and severity of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 593-598.
7. Pérez-Cotapos ML, Zegpi MS, Sáenz ML. Dermatitis atópica. *Revista clínica médica Condes* 2011; 22 (2): 197-203
8. Guerra Tapia, A. Dermatitis atópica. Biblioteca de Dermatología Pediátrica. Madrid: Grupo Aula Médica, 1995.
9. SEAIC. Guía de cuidados básicos y tratamientos tópicos en la dermatitis atópica 2014.
10. Muñoz J, Alfaro MC, Zapata I. Avances en la formulación de emulsiones. *Grasas y aceites* 2007; 58 (1): 64-73.
11. Hon KL, Kung JSC, Ng WGG, Leung TF. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context* 2018; 7: 1-14.
12. Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Revista médica de la Universidad de Navarra* 2009; 53 (1): 9-18.
13. Fonseca E. Inhibidores tópicos de la calcineurina. *Med Clin (Barc)* 2003;120: 255-256.
14. Herranz P. Una Nueva Era en la Dermatitis Atópica Grave. Congreso Nacional de la SEFH 2018.
15. Fundación Dermatitis Atópica. Prospecto aplicaciones SCORAD y PO-SCORAD: novedades para evaluar y fácil y rápidamente el eccema atópico.
16. Lisante TA, Nuñez C, Zhang P. Efficacy and safety of an over-the-counter 1% colloidal oatmeal cream in the management of mild to moderate atopic dermatitis in children: a double-blind, randomized, active-controlled study. *Journal Dermatological Treatment* 2017;28 (7):659-667.
17. Mateu E. Higiene e hidratación en pieles atópicas. *El farmacéutico* 2017; 549: 14-17.



18. PEDIAPHARM. Epiceram. Topical therapeutic Skin Barrier Emulsion. 2010.
19. Koppes SA, Charles F, Lammers LA, Frings-Dresen M, Kezic S, Rustemeyer T. Efficacy of a cream containing ceramides and magnesium in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: A randomized, double-blind, emollient- and hydrocortisone-controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2016;96(7):948–53.
20. Fowler J. Understanding the role of natural moisturizing factor in skin hydration. *Practical Dermatology* 2012(July):36–40.
21. Nasrollahi SA, Ayatollahi A, Yazdanparast T, Samadi A, Hosseini H, Shamsipour M, Akhlaghi AA, Yadangi S, Abels C, Firooz A. Comparison of linoleic acid-containing water-in-oil emulsion with urea-containing water-in-oil emulsion in the treatment of atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2018;11:21–8.
22. Verallo-rowell VM, Katalbas SS, Pangasinan JP. Natural (Mineral, Vegetable, Coconut, Essential) Oils and Contact Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. Current Allergy and Asthma Reports*; 2017;(December). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-016-0630-9>
23. Ando H, Watabe H, Valencia JC, Yasumoto K, Furumura M, Funasaka Y, et al. Fatty Acids Regulate Pigmentation via Proteasomal Degradation of Tyrosinase. *J Biol Chem*. 2004;279(15):15427–33
24. Celleno L. Topical urea in skincare: a review. 2018;(May):1–5.
25. Lodén M, Andersson A-C, Anderson C, Et. Al. A Double-Blind Study Comparing the Effect of Glycerin and Urea on Dry, Eczematous Skin in Atopic Patients. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(1):45–7
26. Lifschitz C, Lifschitz C. Patients with skin diseases experience a wide range of symptoms ranging from trivial problems to major The Impact of Atopic Dermatitis on Quality of Life The Impact of Atopic Dermatitis on. 2015;66(suppl 1):34–40.
27. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:226-32,