

Dermatitis atópica



José Carlos Armario-Hita
Unidad de Dermatología.
Hospital Universitario de Puerto
Real (Cádiz). Universidad de
Cádiz.



Manuel Galán-Gutiérrez
Unidad de Gestión Clínica
de Dermatología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba. Universidad
de Córdoba.



José Manuel Carrascosa-Carrillo
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).
Universitat Autònoma
de Barcelona.

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de fisiopatología compleja, en la que intervienen factores genéticos, inmunitarios y ambientales. En su fisiopatología, participan una alteración estructural y funcional de la barrera cutánea y una alteración de la respuesta inmunitaria de patrón T_H2 (linfocitos T colaboradores de tipo 2), como consecuencia de lo cual se producen sus manifestaciones inflamatorias. La clínica típica es la coexistencia de xerosis cutánea, prurito intenso y eccema. Sin embargo, su fenotipo es muy heterogéneo y varía con la edad. Para valorar su gravedad, se han descrito varias escalas, de las que las más utilizadas son el índice de intensidad y gravedad del eccema o EASI (Eczema Area and Severity Index) y la puntuación para medir la gravedad y extensión de las lesiones de la DA SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). La DA puede asociarse a comorbilidad inmunoalérgica, sobre todo, del tipo de trastornos como el asma, la rinitis y la conjuntivitis. También se relaciona con una mayor frecuencia de depresión y ansiedad. El tratamiento dependerá de su forma clínica y su gravedad, incluyendo tratamientos tópicos (corticosteroides, tacrólimus, pimecrólimus, crisaborol), tratamientos físicos (fototerapia), tratamientos sistémicos (corticosteroides, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo), terapias biológicas (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab) o inhibidores de la cinasa de Jano (JAK; *Janus kinase*) (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib).

Palabras clave: dermatitis atópica, eccema atópico, atopia, dermatología.

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease with a complex pathophysiology in which genetic, immunological and environmental factors are involved. Its pathophysiology implies a structural and functional alteration of the skin barrier and an alteration of the T_H2 (*T-helper cell type 2*)-pattern-immune response. These alterations produce an inflammatory response. The typical symptoms are cuta-

neous xerosis, intense itching and eczema. However, its phenotype is very heterogeneous and varies with age. To assess its severity, several scales have been described, of which the most used are EASI (Eczema Area and Severity Index) and SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). AD can be associated with immuno-allergic comorbidities, especially asthma, rhinitis and conjunctivitis. It is also related to a higher frequency of depression and anxiety. AD has several treatment options including topical treatments (corticosteroids, tacrolimus, pimecrolimus, chrysoborol), physical treatments (phototherapy), systemic treatments (corticosteroids, cyclosporine, methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil), biological therapies (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab) or JAK (Janus kinase) inhibitors (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib).

Key words: atopic dermatitis, atopic eczema, atopy, dermatology.

CONCEPTO

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de fisiopatología compleja, en la que intervienen factores genéticos, inmunitarios y ambientales. Su expresión clínica es muy heterogénea, pero, en general, se caracteriza por la presencia de eccema, acompañado de prurito intenso y piel seca¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La DA puede afectar al 10-25 % de los niños y al 2-8 % de los adultos en los países desarrollados. La incidencia de la enfermedad es mayor en mujeres, aunque en la infancia predomina en los varones². Se ha descrito una mayor frecuencia de DA en pacientes con antecedentes familiares de atopia.

Entre los factores ambientales que se relacionan con el desarrollo de la DA, se incluyen mayor presencia de contaminantes, proximidad a contaminantes aéreos en ausencia de exposición a entornos rurales, una alimentación rica en fibras o un contacto temprano con otros niños. Esta propuesta se ha relacionado con la «teoría de la higiene», que asocia la falta de exposición a agentes ambientales durante la infancia secundaria a una excesiva protección al aumento de la susceptibilidad a desarrollar DA en individuos predispuestos³.

FISIOPATOLOGÍA

La DA es una enfermedad heterogénea, en la que participa una alteración de la estructura y función de la barrera cutánea y una disfunción inmunitaria, fundamentalmente, de tipo T_H2 (linfocitos T colaboradores de tipo 2; *T-helper cells type 2*), en pacientes genéticamente predispuestos.

El factor de riesgo más relevante para el desarrollo de una DA es la presencia de mutaciones del gen *FLG*, que codifica la filagrina y que condiciona una reducción de su expresión. Esta mutación de la filagrina se asocia a una mayor permeabilidad de la piel a sustancias exógenas y a un aumento de la pérdida transepidérmica de agua (TEWL; *transepidermal water loss*). Sin embargo, esta mutación no es un factor exclusivo en la patogenia de la enfermedad y, de hecho, solo el 20 % de los pacientes con DA leve o moderada tienen mutaciones de *FLG*. Otras alteraciones genéticas descritas afectan a la región *RAD50*, que codifica citocinas inflamatorias de la vía de los T_H2 como las interleucinas IL-4 o IL-13.

Sin embargo, una de las características más típicas de la DA es la disfunción de la barrera epidérmica, que, además, se puede relacionar con las mutaciones para la filagrina citadas anteriormente y, en otros casos, con una disminución de la producción de las proteínas de las uniones estrechas (TJ; *tight junctions*). Estas alteraciones estructurales y funcionales de la función de barrera producirán

una elevación del pH, un aumento de la TEWL, un incremento de la permeabilidad a sustancias que pueden actuar como irritantes o como alérgenos y una disminución de la capacidad protectora frente a las infecciones. Por otra parte, las alteraciones de la barrera cutánea participan en el inicio y el mantenimiento de la reacción inflamatoria, mediante la liberación de las interleucinas IL-1 β , IL-25, IL-33 y de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP; *thymic stromal lymphopoietin*).

La mayoría de los pacientes con DA presentan un incremento de inmunoglobulinas E (IgE) específicas frente a diversos alérgenos; hay que decir que los infiltrados de linfocitos T específicos para el reconocimiento de alérgenos son mayoritariamente policlonales, lo que relativiza, y mucho, el papel de los mecanismos alérgicos en la patogenia de la DA.

En la actualidad, la DA se considera un modelo de enfermedad inflamatoria de mecanismo inmunario, con predominio de la respuesta mediada por T_h2/T_h22 tanto en formas agudas como crónicas, y con participación de la vía de los T_h17 y una contribución del eje T_h1, en sus formas más crónicas. Esta propuesta es, sin ninguna duda, muy simplificada y variará de forma significativa, con contribución de otras vías inflamatorias, en función del fenotipo clínico. De hecho, las investigaciones recientes señalan una respuesta predominante mediada por T_h2/T_h22 con IL-4 e IL-13 en los adultos europeos, mientras que, en población asiática y en niños, existiría una respuesta más mixta con presencia de IL-4, IL-13 e IL-17⁴. De especial importancia es el aumento de la IL-31, relacionado con las vías patogénicas del prurito característico de la enfermedad.

El rascado enérgico y constante secundario a este intenso prurito facilita aún más la disfunción de la barrera cutánea y la alteración del microbioma de la piel, con colonización por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), capaz de perpetuar la respuesta mediada por T_h2 y la sobreexpresión de IL-4, IL-13 e IL-22. De hecho, la propia vía de la IL-4/IL-13 se encuentra implicada en el deterioro de la función de barrera a través de su impacto, entre otros, en

la expresión de filagrina, que todavía se verá más afectada en aquellos individuos con mutaciones heredadas de esta proteína.

En fases más crónicas de las lesiones cutáneas, participan otros grupos celulares, como los T_h17, con efectos proinflamatorios a través, entre otros, de la IL-17, o los T_h1, que a través del interferón gamma (IFN- γ), favorece la cronificación y la quimiotaxis inflamatoria⁵.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la DA se caracterizan por la tríada clásica de xerosis, eccema y prurito. El prurito intenso es el síntoma principal de la enfermedad. El picor empeora por la noche, con los cambios de temperatura y con la ropa de lana. El rascado constante termina provocando la formación de placas liquenificadas y se relaciona con la presencia de lesiones de prurigo nodular⁶.

Las manifestaciones clínicas de la DA se agrupan según tres fases evolutivas, definidas en función de la edad del paciente y la distribución de las lesiones cutáneas. Sin embargo, todos los pacientes no tienen por qué evolucionar por todas las fases.

Dermatitis atópica del lactante

Es la más frecuente y se inicia entre los 2 y los 6 meses de vida, pudiendo durar hasta los 2-3 años. Las lesiones se caracterizan por un eccema agudo o subagudo, que se localiza con más frecuencia en la cara, respetando el triángulo nasolabial y las zonas periorbitarias (fig. 1). Si la afectación progresa, también se observarán lesiones en las zonas de extensión de las extremidades y en las nalgas. El prurito es intenso y hace que los niños estén intranquilos y se rasquen incesantemente.

Dermatitis atópica de la infancia

Se desarrolla entre los 2 y los 14 años. La afectación es menos intensa en la cara y, en su lugar, observamos las características lesiones eccematosas en la cara flexora de las extremidades, especial-

mente, antecubitales y poplíteas, aunque pueden afectar a cualquier pliegue (fig. 2). A estas edades, no es infrecuente la afectación palpebral.

Las lesiones típicas son las de un eccema subagudo o seco, muchas veces, liquenificado y asociado a prurigo. Es en esta etapa cuando se comienzan a detectar las manifestaciones secundarias de la DA, tales como la queilitis descamativa, la pitiriasis alba o el dartros acromiante, la dermatosis palmoplantar juvenil, el doble pliegue palpebral (signo de Dennie-Morgan), la lengua geográfica o la palidez facial⁷.



Figura 1. Dermatitis atópica del recién nacido. Afectación facial.



Figura 2. Dermatitis atópica infantil. Afectación flexural.

Dermatitis atópica del adulto

En esta fase, que comienza a los 14 años, siguen predominando las lesiones secas frente a las exudativas, con frecuente presencia de liquenificación secundaria al rascado reiterado de la zona, como consecuencia del prurito crónico. En su forma típica, las lesiones siguen una distribución flexural, pero es habitual la afectación de otras áreas, especialmente, de la cara (48 %) y las manos (46 %) (fig. 3).

Se han descrito distintos patrones de DA del adulto, que en ocasiones pueden dificultar el diagnóstico diferencial. Entre ellos, cabe destacar el eccema de cabeza y cuello, el eccema de las manos, el eccema difuso con tendencia eritrodérmica, el eccema numular, el prurigo nodular, el liquen simple o una dermatitis psoriasiforme⁸.

Estas manifestaciones cutáneas pueden asociarse a otras lesiones muy características como la xerosis o sequedad cutánea, la pitiriasis alba, el prurigo atópico, la dermatitis plantar juvenil o la existencia del pliegue de Dennie-Morgan, que es la presencia de un doble o, incluso, triple pliegue palpebral inferior.

COMPLICACIONES

Los pacientes con DA tienen una mayor susceptibilidad a algunas infecciones cutáneas secundarias



Figura 3. Dermatitis atópica del adulto. Afectación del cuello.

bacterianas, fúngicas o víricas. El agente bacteriano más frecuente es *S. aureus* y, de hecho, el 90 % de los pacientes atópicos presenta *S. aureus* en cultivos en fases de brote agudo⁹. La complicación infecciosa más grave es la erupción variceliforme de Kaposi, una infección cutánea diseminada por el virus del herpes simple, que se manifiesta en forma de una erupción vesiculopustulosa acompañada de fiebre, malestar general y poliadenopatías, junto a erosiones y costras con tendencia a agruparse (fig. 4).



Figura 4. Erupción variceliforme de Kaposi.

Por otro lado, es habitual que los pacientes atópicos presenten hipersensibilidad de tipo IV o retardada a metales y, específicamente, a conservantes y perfumes, sobre todo, relacionado con el uso habitual y constante de hidratantes y cosméticos¹⁰.

La eritrodermia secundaria a DA es poco frecuente. Se presenta como una erupción eritematodescamativa confluyente, generalizada y acompañada de fiebre, linfadenopatías, eosinofilia periférica y afectación del pelo y de las uñas. Supone una complicación importante, con especial gravedad relacionada con las pérdidas hidroelectrolíticas.

COMORBILIDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Los pacientes con DA presentan con frecuencia enfermedades mediadas por T_H2 como son el asma (52,9 %), la rinitis (57,1 %), la conjuntivitis (48,6 %) y la alergia alimentaria (32,9 %). La DA precede habitualmente a estos trastornos, dentro de la llamada «marcha atópica». La DA que aparece de forma precoz representa en general un riesgo para la enfermedad atópica, en particular, en el contexto de manifestaciones cutáneas persistentes.

Por otro lado, la DA está relacionada con un incremento de enfermedades psicológicas tales como la depresión, la ansiedad, la ideación suicida o los trastornos de la atención en forma de déficit de atención o hiperactividad. Se han descrito relaciones con otras enfermedades autoinmunitarias como la *alopecia areata*, el vitíligo, el lupus eritematoso, la urticaria crónica o la enfermedad inflamatoria intestinal.

En la actualidad, existen resultados contradictorios acerca de la relación entre la DA y la morbilidad cardiovascular, aunque los datos publicados indican un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de síndrome metabólico en los pacientes con las formas graves de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DA es fundamentalmente clínico. Los criterios diagnósticos más aceptados hoy en día son los establecidos por Hanifin y Rajka o sus revisiones, que, sin embargo, raramente se utilizan en el diagnóstico habitual en la práctica clínica, en particular, los conocidos como criterios menores¹¹.

Las escalas más utilizadas para evaluar la gravedad de la enfermedad son los índices SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) y EASI (Eczema Area and Severity Index), la evaluación global del investigador (IGA, Investigator Global Assessment) y la escala SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis)¹². El EASI evalúa solo las lesiones activas agudas o crónicas de la DA, mientras que SCORAD incluye también la xerosis, el prurito y el insomnio.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en la DA pasa por reducir la inflamación, mantener la función de barrera de la piel, aliviar el prurito y evitar las sobreinfecciones ocasionadas por la degradación del estrato córneo¹³.

Medidas generales

Las intervenciones no farmacológicas recomendadas incluyen el uso de emolientes/humectantes, medidas higiénicas y educativas. El baño con agua templada contribuye a la hidratación de la piel y elimina las posibles sustancias irritantes presentes en ella. Se debe indicar a los pacientes que eviten la exposición a temperaturas muy frías o muy calientes, la fricción de la piel con los tejidos, el tabaco y el contacto con alérgenos alimentarios o ambientales, y que utilicen ropas con tejidos suaves como el algodón.

La hidratación en la DA es muy importante. La aplicación regular de emolientes ayuda a mejorar el aspecto de la piel con DA, reduce el prurito y mejora el eritema, las fisuras y la liquenificación¹⁴.

Tratamiento tópico

Los pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad pueden tratarse mediante el uso de productos de aplicación tópica, de los cuales, los de primera elección serán los **corticosteroides tópicos**. La elección de un principio activo concreto y su vehículo dependerá de la actividad del eccema, su localización, la edad y características clínicas del paciente, el vehículo del producto y su tiempo de uso.

Otra alternativa es la utilización de **inhibidores de la calcineurina tópicos (ITC)** —tacrólimus y pimecrólimus—, que son especialmente útiles en el tratamiento de localizaciones con alto riesgo de desarrollo de estrías o efectos adversos relacionados con corticosteroides, como la cara o los pliegues. Los ITC pueden utilizarse en combinación con los corticosteroides tópicos. Es habitual recomendar el uso de corticosteroides tópicos en primer lugar hasta controlar el brote y, posterior-

mente, asociarlos en los primeros días de tratamiento con ITC.

Existen nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento tópico de la DA aún no disponibles en nuestro país, pero con resultados prometedores, como los inhibidores tópicos de la vía de la cinasa de Jano y el transductor y activador de la señal de transcripción (JAK/STAT; *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*) —tofacitinib tópico al 2 %, ruxolitinib al 1,5 % y delgocitinib—, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4; *phosphodiesterase 4*) —crisaborol tópico al 2 %—, o los antiinflamatorios no esteroideos agonistas del receptor del hidrocarburo arilo (AhR; *aryl hydrocarbon receptor*) —tapinarof—.

Tratamiento sistémico

Los pacientes con formas moderadas y graves de la enfermedad van a necesitar tratamiento sistémico y/o fototerapia. Se considera indicado iniciar un tratamiento sistémico cuando la enfermedad es extensa y grave (SCORAD > 50), existe falta de respuesta a los tratamientos tópicos, hay un mal control del prurito, se ve afectada de forma importante la calidad de vida o los brotes de eccema son frecuentes o persistentes. Entre los fármacos utilizados para el control de estos casos, disponemos de:

- **Antihistamínicos:** el papel de los antihistamínicos se limita a dos situaciones concretas, que son el tratamiento de trastornos acompañantes (rinoconjuntivitis, urticaria de contacto o alergias alimentarias) y su uso como sedantes, para mejorar el sueño y hacer el prurito más tolerable. Por este motivo, se consideran útiles la hidroxizina y los de nueva generación en dosis altas.
- **Corticosteroides sistémicos:** su empleo determina una importante mejoría en la DA, siendo útiles por su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora. Se emplean por vía oral o parenteral en episodios graves de inicio agudo o exacerbaciones de cuadros crónicos. En general, se recomienda empezar por dosis de 0,5-1 mg/kg

al día de prednisona o dosis equivalentes de otras moléculas, manteniéndolos hasta la estabilización del cuadro, con posterior reducción de manera progresiva.

- **Ciclosporina:** es un inmunosupresor de la familia de los macrólidos empleado con éxito en el tratamiento de trastornos inflamatorios cutáneos como la psoriasis o la DA grave. Su respuesta es rápida, pero la toxicidad renal limita su empleo, sobre todo, a largo plazo, debiéndose controlar la función renal y la tensión arterial, y suspendiéndose si existe una elevación del 30 % de la creatinina basal o un ascenso de la tensión arterial en dos mediciones seguidas. Su dosis oscila de 3 a 5 mg/kg al día, debiendo buscarse la dosis eficaz mínima. Antes de iniciar el tratamiento, hay que descartar la presencia de cualquier tipo de infección, realizar un control de la tensión arterial y de la función renal, y solicitar pruebas de laboratorio básicas que incluyan el hemograma y la bioquímica básica con perfil hepático y renal, así como efectuar una prueba de embarazo.
- **Otros inmunosupresores clásicos:** se han obtenido buenos resultados con el tratamiento de las formas graves de DA con metotrexato, micofenolato de mofetilo o azatioprina, aunque estos tratamientos no disponen de indicación para su uso en esta enfermedad.
- **Antibióticos orales:** están indicados en casos de pacientes que presenten infecciones extensas, generalmente, por estafilococos.

Fototerapia

La luz ultravioleta A y B (UVA y UVB) es un tratamiento bien conocido en la DA. Su indicación fundamental es la DA estabilizada, ya sea en monoterapia o asociada a tratamiento tópico coadyuvante. También se puede emplear en pacientes con DA grave que no toleran otros tratamientos sistémicos. Teniendo en cuenta la efectividad de la fototerapia en la DA y el país en el que nos encontramos, lo que sí puede recomendarse es una mayor exposición al sol natural, siempre mante-

niendo las recomendaciones básicas de fotoprotección, que tan importantes son en la infancia.

Terapias biológicas

El mayor conocimiento en la fisiopatología de la DA ha permitido probar diferentes fármacos biológicos en esta enfermedad, así como desarrollar algunos específicamente para este trastorno:

- **Dupilumab:** anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad α del receptor de la IL-4, compartido con la IL-13, que bloquea el sistema receptor/ligando IL-4/IL-13. Este fármaco ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la DA moderada o grave en pacientes adultos. Aunque en la ficha técnica aparece también su uso en pacientes mayores de 12 años, en España no está aprobado aún para esta franja de edad. La dosis administrada inicial es de 600 mg, seguida de 300 mg cada dos semanas mediante administración subcutánea. El dupilumab muestra beneficio en todos los parámetros evaluados, ya sea como terapia única o combinado con corticoides tópicos, mejorando la clínica y el prurito, con escasos efectos adversos.
- **Tralokinumab:** es un anticuerpo monoclonal humano que neutraliza de forma potente y selectiva la IL-13, que se presenta en exceso en la piel de los pacientes con DA. Este fármaco aún no está comercializado en España, pero consigue una mejoría de hasta una reducción del 50 % del EASI a las 12 semanas. Los efectos adversos registrados en los ensayos clínicos no fueron relevantes, siendo los más frecuentes en todos los grupos: nasofaringitis (17 %), infección de las vías respiratorias altas (9 %) y cefalea (6 %).
- **Lebrikizumab:** es también un anticuerpo monoclonal humano que neutraliza de forma potente y selectiva la IL-13. Este fármaco tampoco se comercializa todavía en España, pero consigue mejorías de hasta una reducción del 72 % del EASI tras 16 semanas de tratamiento. En los ensayos clínicos, el tratamiento fue bien tolerado y la mayoría de efectos adversos fueron leves o moderados y no dieron lugar a la suspensión.

- **Nemolizumab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al receptor A de la IL-31. El fármaco no está comercializado en España, pero se ha demostrado una disminución del prurito de al menos la mitad de su intensidad medida por la escala visual analógica (EVA) en los pacientes que lo utilizaron.
- **Tezepelumab:** es el primer anticuerpo monoclonal dirigido frente a la TSLP. Aún no está autorizado en España, pero ha conseguido una disminución del 50 % del EASI (EASI-50) en el 65 % de los pacientes tras 12 semanas de seguimiento.

Moléculas pequeñas

- **Abrocitinib:** es un inhibidor selectivo de la JAK1 que se ha evaluado recientemente en el tratamiento de la DA. Aún no está autorizado en España. En los ensayos clínicos, tras 12 semanas de tratamiento, se alcanza una disminución del 75 % del EASI (EASI-75) hasta en el 63 % de los pacientes.
- **Upadacitinib:** es un inhibidor selectivo de la JAK1 que también se está estudiando en la DA. El fármaco aún no está comercializado en España. En la 16.^a semana, los ensayos clínicos muestran un EASI-75 de hasta el 80 % y una disminución del 90 % del EASI (EASI-90) de hasta un 65,8 %. Los criterios de valoración secundarios, incluidos el prurito, la frecuencia de los síntomas y la calidad de vida, también mejoraron en los grupos de tratamiento.
- **Baricitinib:** es un antagonista de la JAK1 y la JAK2. Aún no está autorizado en España. Los ensayos clínicos han demostrado la consecución de un EASI-50 hasta en el 60 % de los pacientes. Entre los efectos adversos registrados, se encuentra la elevación asintomática de la creatinina, pero no ha habido casos de eventos trombóticos ni de herpes zóster⁵.
- **Otros fármacos:** existen resultados prometedores con otros fármacos aún sin autorización como los antagonistas de los receptores de la histamina 4¹⁵ o los antagonistas de los receptores de la neurocinina 1 (aprepitant, tradipitant, serlopitant)¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-51.
2. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe atopic dermatitis in Spain: a real-life observational study. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1393-401.
3. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017;48:68-73.
4. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1.
5. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment. Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(3):205-21.
6. Calzavara-Pinton P, Cristaudo A, Foti C, Canonica GW, Balato N, Costanzo A, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEmaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(2):133-45.
7. Galán M, Moreno-Giménez JC. Dermatitis atópica. En: Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM (eds.). *Manual de dermatología.* Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2009. p. 129-58.
8. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al.; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045-60.
9. Simpson EL, Villareal M, Jepson B, Rafaels N, David G, Hanifin J, et al. Patients with atopic dermatitis colonized with *Staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2224-33.
10. Rastogi S, Patel KR, Singam V, Silverberg JI. Allergic contact dermatitis to personal care products and topical medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1028-33.e6.
11. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1519-31.
12. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001;10(1):11-8.
13. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and

- Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-82.
14. 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;71(1):116-32.
 15. Werfel T, Layton G, Yeadon M, Whitlock L, Osterloh I, Jiménez P, et al. Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1830-7.e4.
 16. Lönndahl L, Holst M, Bradley M, Killasli H, Heilborn J, Hall MA, et al. Substance P antagonist aprepitant shows no additive effect compared with standardized topical treatment alone in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98(3):324-8.