

Actualidades en el tratamiento sistémico de la dermatitis atópica en el paciente pediátrico

Patricia Garnica Cruz,* Carlos Gerardo Zúñiga Lagunes,
 José Guadalupe Huerta López*****

RESUMEN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel; tiene una distribución topográfica específica según la edad del paciente y se caracteriza por placas eritematoescamosas y pruriginosas; aparece por brotes; tiene una fisiopatogenia en donde se ve afectada la barrera cutánea, por lo que la base del tratamiento es la educación y el uso de emoliente y esteroides tópicos de baja y mediana potencia; sin embargo, existen formas graves, recalcitrantes o con mala respuesta al tratamiento habitual ante las cuales es necesario el uso de un tratamiento sistémico teniendo como objetivo controlar la enfermedad y mejorar su calidad de vida. Se realiza esta revisión de la literatura con objeto de conocer los fármacos utilizados con mayor frecuencia en niños con dermatitis atópica severa, las indicaciones que actualmente se conocen, su seguridad al administrarse en población pediátrica, la dosis óptima establecida, los posibles efectos adversos y su seguimiento; sin embargo, queda a criterio del médico tratante individualizar a cada paciente para su manejo y en todos los casos educar sobre la enfermedad y el cuidado de su piel.

Palabras clave: Dermatitis atópica, tratamiento sistémico, esteroides tópicos, inmunomoduladores sistémicos.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is an inflammatory disease that affects the skin; has a topographical distribution specified according to patient age and characterized by erythematous plaques, and appear to be itchy outbreaks; has a physiopathogeny where affected skin barrier so the mainstay of treatment is education, the use of emollients and topical steroids low and medium power; however, there are severe, recalcitrant or poor response to standard treatment in those forms is necessary to use a systemic treatment aiming control disease and improve their quality of life. This literature review is performed with the aim of knowing the drugs used most often in children with severe atopic dermatitis; the information presently known, its safety when administered in pediatric population; the optimal dose is established, the potential adverse effects and the following; however, is at the discretion of the treating physician to individualize each patient for operation and in all cases educate about the disease and the care of your skin.

Key words: Atopic dermatitis, systemic treatment , topical steroids, systemic immunomodulators.

* Residente de Pediatría.

** Residente de Alergia e Inmunología Pediátrica.

*** Profesor Titular de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica y Jefe del Servicio de Alergia.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es un trastorno común, producido por una reacción inflamatoria de la piel caracterizada por la presencia de eccema y tiene la característica de ser muy pruriginosa; la evolución que presenta es por brotes con períodos de exacerbaciones y remisiones.¹

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento inicial y de elección son las prácticas de cuidado de la piel como la aplicación de emolientes, terapias tópicas para la inflamación a base de esteroides y la eliminación de los factores que la agravan.² Sin embargo, hay un pequeño subgrupo de pacientes que no mejora ante estas prácticas clínicas de tratamiento convencional y es entonces cuando se puede beneficiar del tratamiento con fototerapia y medicamentos sistémicos.³

Existen diferentes teorías que explican la etiopatogenia de la enfermedad; las más aceptadas en la actualidad son las siguientes: la primera describe a la dermatitis atópica como resultado de la alteración de la función barrera de la epidermis debido a anomalías estructurales y funcionales intrínsecas en la piel. En este modelo, la enfermedad evoluciona de afuera hacia adentro, teniendo como defecto primario una barrera epidérmica anormal.⁴ La segunda considera el modelo tradicional de la dermatitis atópica como un trastorno de la función inmune donde las células de Langerhans, células T y células efectoras inmunes modulan una respuesta inflamatoria de predominio Th2 sobre los factores ambientales.^{5,6}

En este trabajo se muestran las opciones terapéuticas que existen actualmente en el tratamiento sistémico de la dermatitis atópica cuando el paciente no responde a medidas terapéuticas convencionales como emolientes y esteroides tópicos, tratamientos a base de fototerapia, inmunosupresores sistémicos y medicamentos biológicos.

MARCO TEÓRICO

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria pruriginosa crónica que se produce con mayor frecuencia en niños con edad de inicio de los tres a los seis meses¹, y más de la mitad de los niños que desarrollan dermatitis atópica presentan su primer brote antes de los seis años; sin embargo, también se ven afectados pacientes adultos. Presenta una evolución crónica con períodos de exacerbación y remisión. Se asocia con niveles de inmunoglobulina sérica elevada (IgE) y una historia personal o familiar de alergias, rinitis alérgica y asma.²

EPIDEMIOLOGÍA

La dermatitis atópica afecta a aproximadamente 5 a 20% de niños en todo el mundo. Puede ocurrir en cual-

quier raza o ubicación geográfica, aunque parece que hay mayor incidencia en las zonas urbanas y en los países desarrollados en donde parece ir en aumento.⁷

ETIOPATOGENIA

Actualmente existen dos modelos principales para explicar la patogénesis de la dermatitis atópica. El modelo predominante la describe como resultado de la alteración de la función barrera de la epidermis debido a anomalías estructurales y funcionales intrínsecas en la piel. En este modelo, la enfermedad evoluciona desde afuera hacia adentro, con una barrera epidérmica anormal como defecto primario.^{8,9}

El segundo y tradicional modelo considera a la dermatitis atópica, principalmente, como un trastorno de la función inmune en las células de Langerhans; las células T y las células efectoras inmunes modulan una respuesta inflamatoria a los factores ambientales y actualmente existe poco apoyo a las teorías alérgicas en la patogenia de dermatitis atópica, aunque éstas fueron ampliamente aceptadas durante años.¹⁰

PERMEABILIDAD DE LA BARRERA EPIDÉRMICA

La epidermis es la primera línea de defensa entre el cuerpo y el medio ambiente. Una epidermis intacta evita que penetren irritantes ambientales, alérgenos y microorganismos.⁸ La permeabilidad de la epidermis está determinada por las interacciones complejas de queratinocitos diferenciados en la superficie, los corneocitos y grupos de proteínas estructurales, como la filagrina enzima reguladora en el manto lipídico de la piel, y los lípidos.⁹ Cualquier interrupción de estos componentes a través de defectos heredados, trauma, disminución de la humedad, la alteración del pH e infección puede interferir con la capacidad de la epidermis para funcionar como una barrera efectiva. La interrupción permite que los agentes antigenicos e irritantes penetren la barrera y entren en contacto con las células inmunes, dando lugar a la liberación de mediadores proinflamatorios.¹⁰ Esto puede producir los hallazgos clínicos e histopatológicos de la dermatitis atópica.

HIDRATACIÓN

La hidratación es un factor clave en el mantenimiento de una barrera cutánea intacta, y la capa del estrato córneo de la epidermis juega un papel importante en la retención de agua en la piel. La absorción de agua en el estrato córneo se produce como una función del factor hidratante natural, que consiste en una variedad de moléculas que promueven la absorción de agua, incluyendo aminoácidos derivados de la proteólisis de la

filagrina epidérmica, urea, lactato y electrolitos.^{10,11} El estrato córneo también impide la pérdida de agua epidérmica a través de la presencia de una barrera lipídica extracelular compuesta de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres.

Los defectos que afectan a la filagrina, lípidos epidérmicos y otros componentes clave del estrato córneo pueden resultar en la creación de una barrera epidérmica inadecuada, lo que lleva a la disminución de contenido de agua en la epidermis. Un aumento de las tasas de pérdida de agua transepitelial ((TEWL) *transepidermic water loss*) se han detectado en la piel de pacientes con dermatitis atópica¹² y se ha informado una asociación entre este hallazgo y mutaciones en el gen de la filagrina.^{10,11} Además, la disminución de los niveles de ceramidas en la capa córnea debido a la regulación al alza de lípidos como la esfingomielina puede contribuir a aumentar la TEWL en la dermatitis atópica.¹⁰

Las anomalías en la barrera de la piel que resultan en un aumento de la pérdida de agua probablemente contribuyen a los hallazgos clínicos en la dermatitis atópica. Los niveles más altos de la pérdida de agua transepitelial en pacientes con dermatitis atópica se han asociado con una mayor gravedad de la enfermedad.¹² En los pacientes con dermatitis atópica, piel seca (*xerosis*) secundaria a la disminución del contenido de agua epidérmica el cuadro clínico se puede agravar con el prurito y el rascado. Trauma cutáneo resultante de rascado puede promover la liberación de mediadores proinflamatorios y la inflamación, lo que empeora el prurito.¹³ Este ciclo «comezón-rascado» puede jugar un papel en la persistencia de los síntomas.

FILAGRINA

La filagrina es una proteína producida por la diferenciación de los queratinocitos que funciona al agregar filamentos de queratina en el citoesqueleto y en combinación con otros componentes comprende la dotación de células cornificadas. Se encuentra codificada por el gen FLG en el complejo de la diferenciación epidérmica 1q21.¹⁰

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A ALÉRGENOS

Las respuestas inmunes a los alérgenos, irritantes, y los microbios que entran en la piel a través de una barrera de la piel defectuosa, pueden contribuir al desarrollo de las respuestas inflamatorias locales y los hallazgos cutáneos de la dermatitis atópica. Células presentadoras de antígenos en la piel, en particular IgE teniendo las células de Langerhans, pueden interactuar con los alérgenos ambientales, lo que lleva a las respuestas inflamatorias Th2 mediadas por anticuerpos locales que se han detectado en la piel de pacientes con dermatitis atópica.¹⁴

SISTEMA INMUNE Y DERMATITIS ATÓPICA

Otra teoría para explicar la patogénesis de la dermatitis atópica propone que el sistema inmune es responsable de trastornos atópicos.¹⁵ La dermatitis atópica en esta vista puede representar un signo de un trastorno cutáneo sistémico que se caracteriza por alergia a los alimentos, el asma y la rinitis alérgica.¹

El descubrimiento de que los defectos en la proteína conducen filagrina a una barrera epidérmica disfuncional y son la principal causa de la dermatitis atópica, ha hecho esta teoría menos plausible. Actualmente se hace hincapié en el estudio de la disfunción de la barrera epidérmica, lo que se refiere a la arquitectura anormal epidérmica y cómo el sistema inmune responde a la falta de una barrera.¹⁶

Los niveles séricos de IgE varían entre los pacientes con dermatitis atópica. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, y dermatitis atópica suelen tener niveles de IgE en suero mucho más bajos (o normales), en comparación con los pacientes con dermatitis atópica severa.^{10,17} Este hallazgo sugiere que el eje impulsado sistémico Th2 del sistema inmune detectado en dermatitis atópica puede estar relacionado con disfunción de la barrera epidérmica y la introducción de antígenos del medio ambiente, en lugar de hipersensibilidad inmunológica intrínseca.

ESCALAS PARA MEDIR LA GRAVEDAD EN DERMATITIS ATÓPICA

Es importante individualizar el tratamiento para cada paciente, dependiendo de las características clínicas que representen; además existen varias escalas de severidad de la enfermedad (por ejemplo, el índice SCORAD, el *Eczema Area and Severity Index [EASI]*, y la medida eczema orientada al paciente [POEMA]), y la calidad de las escalas de medición de la vida han sido probadas y validadas para su uso en ensayos clínicos, pero no se utilizan comúnmente en la práctica clínica.¹

Se ha propuesto la siguiente escala para medir la gravedad del paciente con dermatitis atópica:

Leve. Áreas de la piel seca, prurito (con o sin pequeñas áreas de eritema); poco impacto en las actividades cotidianas, el sueño y el bienestar psicosocial.

Moderado. Áreas de la piel seca, prurito frecuente, eritema (con o sin excoriación y engrosamiento localizado de la piel), impacto moderado en las actividades cotidianas y el bienestar psicosocial; con frecuencia se presentan trastornos del sueño.

Severo. Áreas generalizadas de piel seca, picazón incesante, eritema extenso (con o sin excoriación, engrosamiento extenso de la piel, sangrado, supuración, formación de grietas, y alteración de la pigmentación);

limitación de las actividades cotidianas y el funcionamiento psicosocial, pérdida de sueño nocturno.²

TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA

El manejo óptimo de la dermatitis atópica requiere de un enfoque múltiple que implica la eliminación de los factores que exacerbán la restauración de la función, barrera de la piel y la hidratación de la piel, la educación del paciente y el tratamiento farmacológico de la inflamación de la piel.¹

ELIMINACIÓN DE LOS FACTORES QUE EXACERBAN LA DERMATITIS ATÓPICA

En la dermatitis atópica, los factores que interrumpen la barrera epidérmica normal o que pueden agravarla incluyen baño excesivo sin hidratación posterior, ambientes con baja humedad, el estrés, el incremento en la temperatura de la piel y la exposición a disolventes y detergentes.^{18,19} Es útil evitar estas situaciones para los brotes agudos, así como para el tratamiento a largo plazo. Dado que los individuos atópicos tienden a responder más rápidamente a los estímulos pruriginosas, cualquier cosa que tienda a inducir prurito en un individuo debe ser evitada.

AEROALÉRGENOS Y ALÉRGENOS ALIMENTARIOS

Este es un tema controvertido con respecto a las alergias ambientales o de alimentos que son factores exacerbados en pacientes con dermatitis atópica.

En algunos casos se ha asociado la hipersensibilidad a los ácaros del polvo, polen y otros alérgenos con brotes de dermatitis atópica.²⁰ Sin embargo, aunque muchos pacientes con dermatitis atópica están sensibilizados a los ácaros del polvo, la reducción de los antígenos de los ácaros del polvo doméstico en el entorno del paciente atópico no parece ser útil para el control de la enfermedad.²¹

Hay una falta de evidencia de que las intervenciones dietéticas son útiles para reducir la gravedad o la prevención de los brotes de dermatitis atópica en pacientes no seleccionados. Aunque aproximadamente la mitad de los niños con dermatitis atópica puede tener pruebas cutáneas positivas o IgE específica a uno o más alérgenos alimentarios en particular: la leche de vaca, huevo, trigo y maní, y la sensibilización de la comida es clínicamente irrelevante en la mayoría de los casos.²² Una revisión sistemática de nueve ensayos aleatorios, que incluyeron a 421 pacientes niños y adultos con eczema atópico indica que la exclusión de leche, huevo o una dieta o una dieta elemental no son beneficiosos en pacientes con dermatitis atópica.²³ Un estudio sugiere que una dieta libre de huevo puede ser de ayuda para los

niños con hipersensibilidad probada al huevo pero sólo en casos específicos donde se conoce el alérgeno en los que se pueden ver beneficiados.²⁴

CREMAS HIDRATANTES

La xerosis es una de las características clínicas cardinales de la DA y los resultados de una disfunción de barrera transepidermica. Los hidratantes tópicos se utilizan para el combate de la xerosis, y la pérdida de agua transepidermica con los agentes tradicionales que contienen cantidades variables de emoliente, los ingredientes oclusivos y los ingredientes humectantes. A pesar de que a menudo son a base de agua, esto sólo proporciona un efecto transitorio, mientras que los otros componentes proporcionan los principales beneficios.²⁵ Los emolientes son por ejemplo: el glicol y esteárate de glicerilo, esteroles de soya (lubrican y suavizan la piel); los agentes oclusivos por ejemplo: la vaselina, la dimeticona y el aceite mineral forman una capa para retardar la evaporación del agua, mientras que los humectantes, por ejemplo el glicerol, el ácido láctico, y la urea atraen y retienen el agua.

Las cremas hidratantes pueden ser el principal tratamiento primario para la enfermedad leve y debe ser parte del régimen en pacientes con enfermedad moderada y grave. Son también un componente importante en la prevención de exacerbaciones.²⁶

Las cremas hidratantes son, por lo tanto, una piedra angular de la DA, y esta terapia debe ser incluida en todos los pacientes, independientemente de la asociación con otros tratamientos, ya sean tópicos o sistémicos.

Esta medida de tratamiento, más la educación del paciente, son puntos clave en la mejoría de la dermatitis atópica.

CONTROL DEL PRURITO

Los antihistamínicos se usan ampliamente como un complemento terapéutico en pacientes con dermatitis atópica para tratar tanto el prurito y la irritación de los ojos.²⁷ La evidencia que apoya su uso es relativamente débil, ya que no se han realizado grandes ensayos aleatorizados, controlados con placebo con conclusiones definitivas.²⁸ Sin embargo, los antihistamínicos sedantes parecen ser más eficaces; algunos ejemplos son: difenhidramina, hidroxicina, y ciproheptadina), aunque su principal beneficio es probable que sea la sedación.

ESTEROIDES TÓPICOS

Los esteroides tópicos son el tratamiento de primera línea en dermatitis atópica.

Los corticosteroides tópicos se utilizan tanto para la enfermedad inflamatoria activa como para la prevención de recaídas.²⁹

Para los pacientes con dermatitis atópica leve se sugieren esteroides de potencia baja (grupos V y VI (*Cuadro I*)) en crema o pomada de corticosteroides. Los corticosteroides tópicos se aplican una o dos veces al día durante dos a cuatro semanas. Los emolientes se deben utilizar libremente varias veces al día en combinación con corticosteroides tópicos.

Las recomendaciones de las guías para el tratamiento de la dermatitis atópica para el uso de los corticosteroides tópicos son los siguientes.³⁰

- Los corticosteroides tópicos son recomendados para las personas con DA que no responden a un buen cuidado de la piel y al uso regular de emolientes.

- Factores como la edad del paciente, las áreas del cuerpo afectadas, el grado de xerosis, la preferencia del paciente, y el costo de los medicamentos deben ser analizados para el inicio de los corticosteroides tópicos.
- Se recomienda dos aplicaciones diarias de corticosteroides para el tratamiento de la DA. Sin embargo, la evidencia sugiere que la aplicación una vez al día puede ser suficiente en los esquemas proactivos del tratamiento.
- El uso proactivo intermitente de corticosteroides tópicos como terapia de mantenimiento (1-2 veces/semana) en las áreas que comúnmente se exacerbaban es recomendada para ayudar a prevenir las recaídas y es más eficaz que el uso de emolientes solos.

Cuadro I. Clasificación de corticoesteroides tópicos con base a su potencia.

Clase	Medicamento	Presentación	Potencia (%)
I muy alta potencia	Dipropionato de betametasona	Ungüento	0.05
	Propionato de clobetasol	Crema, espuma, ungüento	0.05
	Propionato de halobetasol	Crema, ungüento	0.05
	Diacetato de diflorasona	Ungüento	0.05
		Crema	0.05
II Alta potencia	Dipropionato de betametasona	Crema	0.05
	Desoximetasona	Crema, ungüento	0.25
	Diacetato de diflorasona	Crema	0.05
	Fluocinonido	Crema, gel, ungüento, solución	0.05
	Halcinonido	Crema, ungüento	0.1
	Furoato de mometasona	Ungüento	0.1
	Acetónido de triamcinolona	Crema, ungüento	0.05
		Crema	0.05
III y IV mediana potencia	Valerato de betametasona	Crema, espuma, loción, ungüento	0.1
	Pivalato de clocortolone	Crema	0.1
	Desoximetasona	Crema	0.05
	Acetónido de fluocinolona	Crema, ungüento	0.025
	Propionato de fluticasona	Crema	0.05
	Furoato de mometasona	Crema	0.1
	Acetónido de triamcinolona	Crema, ungüento	0.1
		Crema	0.1
V Baja mediana potencia	Butirato de hidrocortisona	Crema, ungüento, solución	0.1
	Probutato de hidrocortisona	Crema	0.1
	Valerato de hidrocortisona	Crema, ungüento	0.2
	Prednicarbato	Crema	0.1
VI Baja potencia	Dipropionato de alcmetasona	Crema, ungüento	0.5
	Desonide	Crema, gel, ungüento	0.05
	Acetónido de fluocinolona	Crema, solución	0.01
		Crema	0.01
VII Muy baja potencia	Dexametasona	Crema	0.01
	Hidrocortisona	Crema, ungüento, loción	0.25, 0.5 y 1
	Acetato de hidrocortisona	Crema, ungüento	0.5-1

- El uso concomitante de un corticosteroide tópico con un inhibidor de calcineurina puede ser recomendado en el tratamiento de la DA.

No hay aumentos constantes en la prevalencia de las infecciones virales cutáneas por el tratamiento continuo o intermitente para un máximo de cinco años. Sin embargo, debemos informar a los pacientes de los posibles riesgos cutáneos, y de la falta de datos con respecto a la seguridad para el tratamiento en los períodos más largos de tiempo.

Los corticosteroides tópicos de alta y muy alta potencia, se pueden absorber en un grado suficiente para causar efectos sistémicos secundarios. El riesgo de supresión del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal es bajo, pero aumenta con el uso prolongado, especialmente en individuos que reciben corticosteroides y además que pueden utilizar al mismo tiempo el uso de esteroide en otras formas como inhalados, intranasal u oral.³¹ Como se ha expuesto, los niños son más susceptibles a estas alteraciones como consecuencia de una relación del cuerpo y la superficie corporal. También hay cierta preocupación de los efectos negativos sobre el crecimiento lineal, aunque en diversos estudios no se ha llegado a una conclusión contundente en este aspecto.^{32,33} Efectos adversos como la hiper glucemia e hipertensión arterial rara vez han sido reportados en pacientes pediátricos.^{34,35}

INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Inhibidores tópicos de calcineurina (TCI) son medicamentos de segunda clase en la terapia antiinflamatoria y este grupo de medicamentos fueron introducidos en el 2000. Son producidos naturalmente por las bacterias *Streptomyces* e inhiben la activación de células T, el bloqueo de la producción de citocinas proinflamatorias y mediadores de la reacción inflamatoria en la DA.

También se ha demostrado que el tacrolimus afecta la activación de los mastocitos y disminuyen el número y capacidad del estímulo hacia las células dendríticas.³⁶

Las presentaciones disponibles de inhibidores de calcineurina disponibles son: tacrolimus tópico en ungüento al 0.03 y 0.1%, y también pimecrolimus crema al 1%. Ambos agentes han demostrado ser eficaces a corto plazo de 3 a 12 semanas y a largo plazo hasta 12 meses en niños y adultos con enfermedad activa.³⁷⁻³⁹

El tacrolimus ha sido aprobado para la dermatitis atópica moderada a grave, mientras que el pimecrolimus es indicado para los casos leves a moderados y de seis semanas de estudios comparativos que apoyan un mayor efecto del tacrolimus durante este tiempo y periodo para todos los niveles de gravedad de la DA.⁴⁰

Existen situaciones clínicas en donde se prefiere el uso de inhibidores de calcineurina en vez de esteroides y éstas son las siguientes:³⁰

- Dermatitis atópica recalcitrante a los esteroides.
- Áreas sensibles, como por ejemplo: la cara, región anogenital y los pliegues de la piel.
- Atrofia inducida por esteroides.
- El uso prolongado de esteroides tópicos ininterrumpido.

El tacrolimus a la concentración 0.03% en ungüento y pimecrolimus en crema están indicados para su uso en personas de dos años de edad y en mayores mientras que tacrolimus a la concentración es del 0.1%, y está aprobado en mayores de 15 años.

Sin embargo, la evidencia de los ensayos clínicos soporta el uso seguro y eficaz de tacrolimus tópico 0.03% y pimecrolimus en niños menores de dos años, incluso en lactantes.⁴¹

Los efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia ante el uso de inhibidores de calcineurina son reacciones de tipo local tales como prurito y ardor; éstos son los síntomas más frecuentes y tienden a disminuir después de varias aplicaciones y al administrarlo los pacientes deben ser advertidos de estos efectos adversos.⁴²

Los agentes sistémicos más utilizados en pediatría son los siguientes:

TRATAMIENTO SISTÉMICO

La dermatitis atópica que se clasifica como moderada y grave, que no responde al tratamiento de primera elección, que son los cuidados de la piel y el uso de esteroide tópico, requiere de tratamiento sistémico; cabe mencionar que la mayoría de los pacientes controla la enfermedad con las medidas generales y administración de medicamentos tópicos y sólo una minoría de pacientes requiere de tratamientos sistémicos.

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de la fototerapia e inmunosupresores sistémicos para los niños es limitada, por lo que debemos usarlos ya que otras opciones de manejo han fracasado y cuando la enfermedad tiene un impacto significativo en la calidad de vida.⁴³

FOTOTERAPIA

Numerosos estudios documentan la eficacia de la fototerapia para la DA.^{44,45} El nivel de evidencia que existe para el tratamiento con fototerapia es nivel II B.⁴⁴⁻⁴⁶

Morison y colaboradores notaron que la DA mejoraba en climas soleados, y así intentaron tratar a estos pacientes con psoraleno oral y luz UV y los pacientes presentaron mejoría clínica. Su publicación se considera un informe hito en el uso de la fototerapia como tratamiento en la DA.⁴⁵

La terapia de luz ultravioleta (fototerapia) con PUVA (psoralenos más radiación ultravioleta A), UVA de banda ancha, UVB de banda ancha, los rayos UVA y UVB combinado, UVB de banda estrecha, o UVA1 son opciones de tratamiento para la dermatitis atópica moderada a severa que no se controla adecuadamente con terapia tópica.⁴⁷

Las recomendaciones para la aplicación de fototerapia son las siguientes:⁴⁸

- La fototerapia es un tratamiento de segunda línea, después del fracaso de los tratamientos de primera línea (emolientes, esteroides tópicos, e inhibidores tópicos de la calcineurina).
- El tratamiento de fototerapia de todas formas debe estar bajo la orientación y supervisión permanente de un médico con conocimiento en técnicas de fototerapia.
- La modalidad de la luz elegida debe guiarse por factores tales como la disponibilidad, el costo, el tipo de piel del paciente, historia de cáncer de piel y el uso del paciente de fotosensibilización de medicamentos.
- La dosificación y la programación de la luz deben basarse en dosis mínima de eritema y/o tipo de piel Fitzpatrick.

La fototerapia con NB-UVB es el tratamiento más comúnmente utilizado y recomendado por los proveedores cuando tienen en cuenta un perfil de riesgo bajo, eficacia relativa, disponibilidad y comodidad.

Al igual que con otros tratamientos médicos, los protocolos de fototerapia y sus ajustes deben estructurarse y revisarse por personal médico informado en las técnicas de la fototerapia.⁴⁹

La fototerapia puede ser administrada de manera programada pero intermitente con el tiempo o más continuamente como terapia de mantenimiento para pacientes con enfermedad refractaria o crónica.⁵⁰

CONSIDERACIONES EN PEDIATRÍA

Varios estudios documentan la seguridad y eficacia del uso de la fototerapia con radiaciones UVA y UVB en niños y adolescentes. No hay estudios conocidos que informen, a largo plazo, sobre consecuencias del uso de la fototerapia en niños con DA. Un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma se ha informado en los niños que recibieron PUVA como tratamiento para psoriasis; la fototerapia es considerada como un tratamiento para niños con DA en los casos que no responden a medidas tópicas de tratamiento apropiado y en estos casos la selección de longitud de onda y curso del tratamiento deben ser individualizados.⁴⁰

INMUNOMODULADORES SISTÉMICOS

Existen pocos estudios en la literatura que comparan diferentes terapias sistémicas; por lo tanto, es difícil determinar la eficacia relativa de las opciones disponibles. La literatura sugiere que la ciclosporina, metotrexato (MTX), micofenolato mofetil (MMF) y azatioprina (AZA) son fármacos que se utilizan frecuentemente y son eficaces en el tratamiento de la DA mientras que otros agentes (inhibidores de leucotrienos, inhibidores de la calcineurina oral) disponen de datos limitados.⁵¹ Los fármacos biológicos son relativamente nuevos y la falta de datos disponibles impide una recomendación para su uso en DA.

Las recomendaciones para el uso de inmunomoduladores son las siguientes:⁴⁸

- Agentes inmunomoduladores sistémicos están indicados para el subgrupo de pacientes adultos y pediátricos en los que el tratamiento óptimo tópico y/o la fototerapia no controlan adecuadamente los signos y síntomas de la enfermedad.
- Los agentes inmunomoduladores sistémicos están indicados cuando la dermatitis atópica del paciente tiene un impacto físico, emocional y social negativo.
- Todos los agentes inmunomoduladores deben ajustarse a la dosis mínima efectiva una vez que se alcanza la respuesta clínica esperada.
- Las decisiones de tratamiento deben individualizarse y basarse en el estado de cada paciente con DA.
- La ciclosporina es efectiva y se recomienda como una opción de tratamiento para los pacientes con DA refractarios al tratamiento tópico convencional.
- La azatioprina, el metotrexato y el mofetil micofenolato son recomendados como agentes sistémicos para el tratamiento de la DA refractaria.
- La administración de suplementos de folato es recomendada durante el tratamiento con metotrexato.
- El interferón gamma es moderadamente eficaz y de forma variable y puede considerarse como una terapia alternativa para DA refractario en adultos y niños que no han respondido(a), o tienen contraindicaciones para el uso de otras terapias sistémicas o fototerapia.

CICLOSPORINA

La ciclosporina A (CSA) fue descubierta en la década de los 70 como un inmunosupresor eficaz de la producción de las células T y la interleucina-2. Desde su uso original como un medicamento antirrechazo del injerto en receptores de trasplante, sus beneficios terapéuticos se

han expandido y se han demostrado en enfermedades inmunológicas incluyendo la enfermedad de injerto contra huésped y psoriasis.^{51,52}

En los niños mayores y adolescentes, el uso de la ciclosporina debe reservarse para los casos más graves que no respondieron al tratamiento tópico y donde hay un impacto negativo significativo en la calidad de vida.

La ciclosporina se administra en dosis de 2.5 a 5 mg/kg por día en dos dosis divididas durante seis semanas, después la dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta a la dosis efectiva más baja. Una vez que la mejoría clínica se ha logrado, la ciclosporina puede ser retirada para continuar con el tratamiento con corticoides tópicos, y durante todo el tratamiento se deben aplicar emolientes y procurar cuidados de la piel.⁵³

Los efectos adversos potenciales incluyen: infección, nefrotoxicidad, hipertensión, temblor, hipertricosis, cefalea, hiperplasia gingival y aumento del riesgo de cáncer de piel y linfoma. Por lo tanto, los pacientes que han recibido ciclosporina deben tener un seguimiento para detectar oportunamente alguna de estas complicaciones.⁵⁴

AZATRIOPINA

La azatriopina es un análogo de purina, que se incorpora a DNA y RNA, inhibiendo el metabolismo de las purinas y la división celular.^{54,55}

Se han realizado diferentes ensayos clínicos con un total de 114 pacientes, en un rango de 2 a 22 años de edad en quienes se midieron niveles de TPMT (tiopurina metiltransferasa); ésta es una enzima que actúa sobre la mielotoxicidad, y en quienes presentaron actividad normal, se les administraron de 2.5 a 3.5 mg/kg/día; en quienes se presentó actividad intermedia, de 0.5-1.25 mg/kg/día.⁵⁶

En general, se encontró una alta efectividad, para mejorar la severidad de la DA en niños; los resultados fueron que 61 a 91%, y presentaron una excelente respuesta.

Se observó también la reducción del uso de esteroides y el efecto óptimo se notó entre la cuarta y la sexta semanas de tratamiento.⁵⁷

METOTREXATO

El mecanismo de acción del metotrexato es inhibir la síntesis de DNA, mediante la unión reversible a la dihidrofolato reductasa; ésta es una enzima necesaria para síntesis y reparación de DNA y replicación celular.

En la dermatitis atópica actúa como inmunosupresor mediante la inhibición de síntesis de DNA en células inmunológicamente competentes además de presentar un efecto antiinflamatorio mediado por incremento en la producción de adenosina.^{55,58,59}

La dosis recomendada en dermatitis atópica es de: 0.5-1 mg/kg/día.

Los efectos adversos graves incluyen supresión de médula ósea y fibrosis pulmonar.^{55,56}

En general, los expertos sugieren la administración de 1 mg/día con posibilidad de incrementar hasta 5 mg/día, en función de la necesidad del paciente.⁵⁹

ESTEROIDES SISTÉMICOS

Los corticosteroides son productos naturales de la glándula suprarrenal, que se utilizan para regular el sistema inmune y la respuesta al estrés en los seres humanos; aunque los esteroides sistémicos son utilizados en el tratamiento de la dermatitis atópica debido a la mejoría clínica que presentan, se recomienda precaución con respecto a su uso, administrarlos de manera limitada y evitar su uso prolongado, ya que los pacientes pueden presentar exacerbaciones al suspender su uso con una mayor gravedad de la enfermedad.

Los esteroides sistémicos pueden ser considerados para su uso a corto plazo y en casos específicos, mientras que se combinen con otros tratamientos que estén iniciándose u optimizándose en su uso.

Las formulaciones más utilizadas de los esteroides sistémicos en pacientes con DA son: prednisona y prednisolona. La prednisona y prednisolona están disponibles como comprimidos o una solución oral para la administración enteral.

La dosis de los esteroides se basa en el peso y en general se utiliza a dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg/día y es importante realizar una disminución progresiva y gradual.

Los niños y adolescentes que recibieron esteroides sistémicos pueden experimentar una disminución del crecimiento lineal.^{60,61}

Además de otros posibles efectos adversos potenciales de los esteroides sistémicos, los más comunes son los siguientes: síndrome de supresión del eje hipotálamo, hipófisis, suprarrenal, osteoporosis, diabetes esteroidea, Cushing iatrógeno, retraso del crecimiento e hipertensión arterial.

MOFETIL MICOFENOLATO

El mofetil micofenolato es un inhibidor reversible de la inosinomonofosfato deshidrogenasa; ésta es una enzima necesaria para síntesis de novo de purinas. Su mecanismo de acción es suprimir de manera selectiva proliferación de linfocitos T y B.⁶²

La respuesta inicial ante la administración de mofetil micofenolato se observó a las ocho semanas con un efecto máximo de las 8-12 semanas posterior a la administración. Se sugiere la dosis en adolescentes de 30-40 mg/kg/día y en niños de 40-50 mg/kg/día; este es un medicamento con una buena tolerancia y los efectos adversos más frecuentes, fueron náusea, constipación, diarrea, dolor abdominal 10-30%.⁶³

AGENTES BIOLÓGICOS

Con respecto al tratamiento de la dermatitis atópica con agentes biológicos, los estudios son limitados y se refieren a un grupo de fármacos nuevos designados a un receptor específico de la superficie celular, citocinas u otra molécula importante en la patogenia de una enfermedad.⁶⁴

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20, citotóxico para las células pre B y células B maduras.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la inmunoglobulina E libre.

CONCLUSIONES

El emoliente y el tratamiento con esteroides tópicos continúa siendo, en la actualidad, la piedra angular en el tratamiento de la dermatitis atópica. Para pacientes que afectan su calidad de vida y que presentan lesiones en grandes extensiones de su superficie corporal, los tratamientos sistémicos son una opción terapéutica efectiva, adecuándolos a su peso, edad, situación económica y efectos adversos esperados; sin embargo, hace falta mayor literatura en pacientes pediátricos respecto al tiempo de tratamiento, además de mecanismos eficaces para la monitorización de los pacientes.

Respecto a las nuevas opciones terapéuticas con agentes biológicos, es mínimo lo reportado en la literatura como tratamiento en dermatitis atópica, pero es un tema del que se esperan investigaciones posteriores para obtener mayor información al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL 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): 338-351.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Atopic eczema in children. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years.* NICE. 2007 Dec:CG57 PDF, summary can be found in BMJ 2007; 335 (7632): 1263.
3. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005; 352 (22): 2314-2324.
4. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1067-1070.
5. Sandilands A, Smith FJ, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin's fuller figure: a glimpse into the genetic architecture of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 1282-1284.
6. McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med.* 2008; 14: 20-27.
7. Williams H, Robertson C, Stewart A et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 125-138.
8. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology.* 2007; 214: 61-67.
9. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 3-21.
10. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* 2007; 6: 75-82.
11. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004; 17 Suppl 1: 43-48.
12. Flohr C, England K, Radulovic S et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 1333-1336.
13. Lodén M. The skin barrier and use of moisturizers in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003; 21: 145-157.
14. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 860-876.
15. Boguniewicz M. Atopic dermatitis: beyond the itch that rashes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005; 25: 333-351.
16. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 437-446.
17. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 150-158.
18. Langan SM, Williams HC. What causes worsening of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 504-514.
19. Langan SM, Bourke JF, Silcocks P, Williams HC. An exploratory prospective observational study of environmental factors exacerbating atopic eczema in children. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 979-980.
20. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy.* 2004; 59: 1318-1325.
21. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 688-691.
22. Kjaer HF, Eller E, Høst A et al. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 737-745.
23. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD005203.
24. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9: 13-19.
25. Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther.* 2004; 17 Suppl 1: 49-56.
26. Draegelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol.* 2009; 8: 40-43.
27. Nuovo J, Ellsworth AJ, Larson EB. Treatment of atopic dermatitis with antihistamines: lessons from a single-patient, randomized clinical trial. *J Am Board Fam Pract.* 1992; 5: 137-141.
28. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1522-1525.

29. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000; 4: 1-191.
30. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL 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): 116-132.
31. Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2000; 105: 794-799.
32. Kristmundsdottir F, David TJ. Growth impairment in children with atopic eczema. *J R Soc Med.* 1987; 80: 9-12.
33. Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. Linear growth in prepubertal children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 169-172.
34. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 203-221.
35. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 1-15; quiz 6-8.
36. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6: 65-77.
37. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children: pediatric tacrolimus study group. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 637-644.
38. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherrill R, Marshall K et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 495-504.
39. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44 (1 Suppl): S58-S64.
40. Abramovits W, Fleischer AB Jr, Jaracz E, Breneman D. Adult patients with moderate atopic dermatitis: tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7: 1153-1158.
41. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci.* 2009; 54: 76-87.
42. Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13: 113-123.
43. Baumer JH. Atopic eczema in children, NICE. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2008; 93: 93-97.
44. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; 23: 106-112.
45. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32: 28-33.
46. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Podda M, Peter RU, Kaufmann R, Kerscher M. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 995-997.
47. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001; 357: 2012-2016.
48. Sidbury R, Davis D, Cohen D 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; 71: 327-349.
49. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, section 5: guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 114-135.
50. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Graziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008; 24: 19-23.
51. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000; 4: 1-191.
52. Allen B. A multicenter double-blind placebo controlled crossover to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. Athens (Greece): Royal Society of Medicine Services Ltd; 1991.
53. Harper JL, Ahmed I, Barclay G et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 52-58.
54. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2006; 367: 839-846.
55. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 324-330.
56. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 308-315.
57. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20: 141-145.
58. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 346-351.
59. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, section 4: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 451-485.
60. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M et al. Prednisolone vs cyclosporin for severe adult eczema: an investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 661-668.
61. Daley-Yates PT, Richards DH. Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation of a pharmacokinetic/pharmacodynamics model. *Clin Ther.* 2004; 26: 1905-1919.
62. Wollenberg A, Ehmann L. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012; 24 (3): 253-260.

63. Ring J et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I- II JEADV 2012; 26: 1045-1060.
64. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical coursee a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. J Dtsch Dermatol Ges 2010;8:990-8

Dirección para correspondencia:

Dr. José Huerta López

INP Insurgentes Sur 3700-C

México D.F. 04500

E-mail: Jhuer@prodigy.net.mx

Paty_garnic@hotmail.com