

DERMATOLOGÍA

DERMATITIS ATÓPICA

Juan Ignacio Rivero Gairaud*

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a common, chronic, recurrent skin disease, with a multifactorial and complex etiology, usually associated with other atopic disorders such as allergic rhinitis or asthma. There is a clear pattern of inheritance (with maternal predilection), which can reach up to 80% if both parents carry the disease or up to 50% if only one suffers from AD. The presence of asthma or allergic rhinitis in parents, appear to be minor factors in the onset of dermatitis in children, suggesting specific genes for AD. New investigations on the

pathophysiology of the disease suggest the implication of abnormalities in the normal microbiota of the skin, new interleukins and structural skin proteins like filaggrin.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad que presenta predilección por la etnia blanca y aquellos que habitan en entornos urbanos, siendo la prevalencia menor en zonas rurales⁵. La cantidad de casos ha aumentado a nivel mundial y ha crecido de forma paralela al desarrollo industrial^{5,7}. La prevalencia se ha duplicado o triplicado en países

industrializados en las últimas 3 décadas⁷, siendo la prevalencia menor en zonas rurales. Esto sugiere una conexión a la hipótesis de la higiene, que sugiere que la ausencia de infecciones en edades tempranas favorece la aparición de enfermedades atópicas^{1,7}. Se estima que alrededor de un 10% de la población general la padece, con predilección por niños menores de 5 años⁵. La enfermedad suele ser un predecesor de otras enfermedades atópicas, ya que un 50% a 80% de las personas con DA desarrollan asma o rinitis alérgica posteriormente⁷. En los primeros años de vida la alimentación puede ser un agente

* Medicina General.

causal de la enfermedad, si bien esto ha sido tema de controversia, es indudable la relación entre la alergia a los alimentos y la DA⁷. De todos los casos, un 45% de ellos se presentan antes de los 6 meses, 60% en el primer año y 85% antes de los 5 años¹. 50% no presenta signos de sensibilización antes de los primeros 2 años de vida, ocurriendo esta en etapas posteriores de la enfermedad. Hasta un 40% a 60% de estos niños, puede presentar remisión espontánea y un porcentaje mayor si experimentan una variedad leve de DA. Alrededor de un 65% de los pacientes tienden a mejorar su fenotipo conforme avanzan en edad⁷.

FISIOPATOLOGÍA

En general la fisiopatología es compleja, con múltiples factores genéticos y ambientales interviniendo en la generación del fenotipo clínico. El resultado final de la enfermedad es una barrera epitelial defectuosa, asociado a defectos en la inmunidad innata y a una respuesta intensificada a antígenos bacterianos y otros alérgenos⁷. Nuevos estudios apuntan a anomalías de la barrera microbiana en donde los periodos de remisión están relacionados al mantenimiento de la microflora normal. A la vez estos son indirectamente proporcionales a la cantidad de

colonias de *S. Aureus* en la piel². Otras investigaciones señalan mutaciones en la filagrina, una proteína de la piel expresada en abundancia en las capas externas de la epidermis^{5,8}. Pacientes con este tipo de mutación, desarrollan eccema severos de manera temprana, mayores porcentajes de reincidencia, alta sensibilización a alérgenos, alopecia areata (alrededor de 39% de personas con DA (6) padecen de alopecia) y asma en etapas posteriores de la infancia. Se cree que alrededor de 42% de personas con DA presentan esta mutación⁷. Los mecanismos que producen la inflamación inicial de la piel, actualmente son desconocidos. Hipótesis actuales incluyen: inflamación por neuropéptidos, irritación, prurito, liberación de citocinas proinflamatorias de keratinocitos, relacionado a la comida o mediado por células T. La inflamación crónica y la pérdida de la barrera epidérmica (que culmina en piel seca y sensibilidad mediada por IgE), son características de la DA¹. La pérdida de la integridad de la barrera epidérmica, es un requisito para la penetración de múltiples alérgenos, como los ácaros, microbios e incluso comida. Este estado inflamatorio de la piel puede afectar la inmunidad adaptativa, provocando que la piel pueda ser un punto de entrada para posteriores sensibilizaciones

atópicas e incluso pudiendo facilitar la sensibilización en otros órganos como lo son los pulmones o el sistema digestivo^{1,7}. El mecanismo del prurito es multifactorial y todos sus causantes no han sido bien identificados. Neuropeptidos, proteasas, kininas, citocinas: todas pueden producir prurito. Nuevos estudios han demostrado que la interleucina-31, producida por las células T, es extremadamente pruritogénica, aún más, se ha visto que esta se eleva en respuesta a exposiciones in vitro de exotoxinas de *S. Aureus*^{1,7}. Además, la interleucina-31 correlaciona con la severidad de la DA. Investigaciones recientes resaltan el papel de un nuevo subtipo de célula T, la célula T reguladora la cual, como su nombre lo indica, ejerce una función supresora sobre otras células T. Se ha visto que en la DA este tipo de célula es deficiente, de la misma manera, se ha observado que ciertos antígenos de *S. Aureus* interfieren con su función⁷. Existen dos hipótesis sobre el mecanismo de la DA: en una, el defecto inmunológico es la causa de la sensibilización mediada por IgE, siendo en este caso la pérdida de la barrera epitelial secundaria a un proceso inflamatorio. La otra, propone un defecto intrínseco de la barrera, siendo en este caso el aspecto inmunológico un aspecto secundario. Además de

anticuerpos IgE contra alérgenos, se han encontrado anticuerpos dirigidos contra proteínas de keratinocitos y células endoteliales en el suero de pacientes con DA grave. La cantidad de estos autoanticuerpos correlaciona con la severidad de la enfermedad. Alrededor de 25% de los pacientes, presentan este tipo de anticuerpos y aquellas personas que lo poseen se caracterizan por presentar dermatitis de inicio temprano, prurito intenso, infecciones bacterianas de la piel recurrentes y niveles altos de IgE en suero. Estos autoanticuerpos IgE contra proteínas pueden ser detectados tan temprano como al año de edad. Se cree además que este tipo de anticuerpos puede perpetuar la inflamación¹. En vista de hallazgos recientes se propone una historia natural de la enfermedad en tres fases. La primera siendo una fase no atópica temprana en la niñez, donde la sensibilización no ha ocurrido. Posteriormente, factores genéticos favorecen la sensibilización mediada por IgE a alérgenos ambientales, pasando entonces a una verdadera DA. Finalmente, una fase de rascado crónica daña la piel, liberando autoantígenos que inducen autoanticuerpos IgE en ciertos pacientes, lo cual fomenta y mantiene el estado inflamatorio.^{1,7}

HISTOLOGÍA

A nivel histológico, son características la presencia de parches y placas eccematosas secundarias a edema intercelular (espongiosis), infiltrados perivasculares de linfocitos, monocitos, células dendríticas y pocos eosinófilos. En las formas subagudas y crónicas, la epidermis está engrosada y hipertrofiada¹.

CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica varía con la edad. Normalmente se observan tres etapas, lactante, infantil, adolescencia o adultez. No obstante, ninguna fase es obligatoria, por lo que la enfermedad puede aparecer, remitir o sanar en cualquiera de ellas. No existe una lesión cutánea que sea patognomónica de la enfermedad, las lesiones pueden variar, según la fase del eccema, distribución o edad del paciente⁵. En el lactante se caracteriza por presentar manchas inflamatorias exudativas y placas costrosas producto del rascado en cara, cuello, superficies extensoras e ingles^{1,7}. Esta fase inicia entre los 2 a 6 meses y puede durar hasta los 2 a 3 años⁵. En la infancia y adolescencia, se distingue por presentar dermatitis en zonas de flexión, principalmente fosas poplíteas y antecubital. Puede presentar remisión espontánea,

pero hasta en un 50% puede volver en la vida adulta (con un patrón de lesiones que semeja aquella que apareció en la infancia).

A menudo puede presentarse solamente como eccema de la mano³ o liquen simple crónico. Este tipo de presentaciones locales, hacen sospechar de DA: por la presencia de antecedentes personales o familiares o por la presencia de estigmas cutáneos de la enfermedad, tales como palidez peribucal, pliegue cutáneo adicional debajo del párpado inferior (línea de Dennie Morgan), intensificación de las líneas en la piel de las palmas o plantas, xerosis y mayor incidencia de infecciones (principalmente *S. Aureus*)^{5,7}. En la fase adulta las lesiones tienden a ser más focalizadas y a cronificar, formándose pliegues y placas secas y liquenificadas. Igual que cualquier otro eccema, las lesiones epiteliales se pueden clasificar según la etapa evolutiva de la misma. En la fase aguda las lesiones son papulas eritematosas, vesiculosos, excoriadas y con exudado seroso. Las lesiones subagudas se caracterizan por pápulas eritematosas descamativas, excoriadas, mientras que las lesiones en la fase crónica presentan un engrosamiento cutáneo y acentuación de pliegues y pápulas fibróticas. En los pacientes crónicos todas las fases

de dermatitis pueden coexistir⁷. La enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, con una evolución clínica generalmente de más de 6 semanas. En las exacerbaciones las lesiones serán simétricas y generalizadas⁵. Es característico el prurito que se intensifica con la sequedad de la piel. Otros signos cutáneos como la liquenificación son consecuencia del frotamiento y rascado. El prurito tiende a continuar durante el día y a empeorar en la noche, provocando pérdida de sueño y perjudicando la calidad de vida. Alrededor de un 80% de pacientes presentan asma bronquial o rinoconjuntivitis asociada⁵. Los pacientes con DA presentan una predisposición, a presentar a una forma diseminada de herpes simple conocida como eccema herpeticum o erupción variceliforme de Kaposi. Otras complicaciones son la catarata atópica y las sobreinfecciones por estafilococos y estreptococos, así como micosis cutáneas por *Malassezia SPP*^{5,7}. La vacuna contra la varicela es contraindicada en pacientes atópicos, por el riesgo de producir una reacción diseminada y severa, conocido como eccema vaccinatum⁷. Son factores pronósticos de una enfermedad más grave e insidiosa: el inicio precoz de la misma, asociación a otras enfermedades atópicas, ser hijo único, niveles altos de IgE en sangre y los

antecedentes heredofamiliares de DA^{5,7}.

DIAGNÓSTICO

Es estrictamente clínico, ya que no se dispone de ningún dato analítico o histopatológico que sea exclusivo de la enfermedad. Por lo cual se deberá tomar en consideración la historia clínica y el examen físico del paciente, así como el curso de la enfermedad para hacer el diagnóstico⁵. Exámenes de laboratorio de rutina no son necesarios. Pruebas cutáneas para alergia, en especial hacia comidas, tienden a no correlacionar con la enfermedad⁷. Psoriasis, dermatitis seborreica y en niños, tiña capitis, son diagnósticos que tienden a confundirse frecuentemente con DA, por lo que el clínico deberá tenerlo en consideración¹⁰. Es importante recalcar que la DA se presenta por una elevación sistémica de células Th-2 y elevación de IgE, a diferencia de la psoriasis cuyo mecanismo es mediado por células Th-1, razón por la cual estos diagnósticos raramente coexisten al presentar una fisiopatología diferente⁴.

TRATAMIENTO

El tratamiento deberá ser dirigido a prevenir la inflamación y disfunción de la barrera de la piel, así como al tratamiento oportuno

de las infecciones de la misma. Una intervención temprana, podría prevenir una mayor exposición y sensibilización a demás alérgenos en etapas posteriores de la vida¹. En general se deberán evitar tres aspectos principales patógenos de la enfermedad: alérgenos, infecciones e irritantes⁵. Un tratamiento exitoso, requiere de un acercamiento integral y individualizado. Es importante educar al paciente no solo sobre la enfermedad, si no sobre la importancia de identificar posibles irritantes usados en el día a día, así como el adecuado manejo de estresantes emocionales⁷. Se debe mantener una hidratación cutánea adecuada, así como evitar los tejidos que impidan la transpiración o aquellas que sean irritantes primarios, como la lana, el plástico o la fibra sintética. La limpieza y la reducción de los reservorios de polvo o pelo animal son de utilidad. Baños con agua templada, pero no caliente, y jabones grasos de pH neutro son de utilidad^{5,9}. Otros jabones o detergentes elevan el pH aumentando la actividad de proteasas endógenas, perpetuando el daño a la barrera epitelial. Por razones similares es importante evitar las infecciones por *S. Aureus* o ácaros, ya que estos pueden presentar actividad de proteasa exógena. Después del baño se aplicara antiinflamatorios tópicos en las zonas afectadas

por la dermatitis y se humectará el resto de la piel. El fallo de no usar emolientes después del baño, puede agravar la enfermedad al fomentar la sequedad de la piel y provocar microfisuras⁷. No se provee de información para recomendar la eliminación temprana de ciertos posibles alérgenos de la dieta¹².

Se posee glucocorticoides de potencia media a baja o inhibidores de la calcineurina como Tacrolimus y Pimecrolimus, para el manejo de la enfermedad. Los inhibidores de la calcineurina tienen la ventaja de no atrofiar ni suprimir el eje hipotalámico hipofisiario, pero son más caros y ciertos estudios advirtieron sobre el riesgo de desarrollar linfoma (tacrolimus principalmente)^{7,9}. No obstante, estudios más recientes a gran escala no identificaron un riesgo mayor de desarrollar linfoma o otras malignidades⁷. La potencia del glucocorticoide empleado dependerá de la localización de las lesiones, la extensión del área, la duración del tratamiento y la edad del paciente⁵. Glucocorticoides sistémicos se darán si no hay respuesta al tratamiento convencional⁹.

Para el tratamiento de las sobreinfecciones se dispone de cefalaxina (250 Q.I.D 7 a 10 días), además de alternativas como trimetropin sulfametoxazol, doxiciclina o clindamicina. La interrupción del ciclo vicioso

de prurito-rascado, se logra con el adecuado control de la enfermedad. Antihistamínicos son de utilidad para el manejo sintomático del prurito, no obstante, es importante recalcar la importancia que al ser de origen multifactorial, puede ser que no haya respuesta favorable. Aquellos que tengan efecto sedativo o ansiolítico parecen tener un mayor efectividad que los que no lo tienen. Estos no solo alivian el síntoma, si no ayudan al paciente a dormir¹⁴. De los antihistamínicos de primera generación solo la hidroxicina es recomendada actualmente, mientras que los de segunda, son recomendados en casos en los que coexista la DA junto con conjuntivitis o rinitis alérgica¹¹. En ciertos casos se podrá utilizar e individualizar la fototerapia. Los efectos de esta sobre la enfermedad se encuentran en la capacidad de la radiación ultravioleta de modular la expresión de ciertos genes inmunológicos importantes para la DA⁵. Malignidad a largo plazo y envejecimiento prematuro de la piel, son efectos secundarios a tomar en cuenta⁷. Otras alternativas en estudio para el manejo de la DA son la vitamina D y los probióticos. Nuevos estudios señalan al Dupilumab, un anticuerpo monoclonal humano, como una terapia alentadora para el tratamiento de la DA severa¹³.

Antimetabolitos y ciclosporinas podrán ser consideradas en casos difíciles⁷.

RESUMEN

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica, común, recidivante de la piel, de etiología multifactorial y compleja, normalmente asociado a otros desórdenes atópicos como la rinitis alérgica o el asma. Existe un claro patrón hereditario (con predilección materna), el cual puede llegar a heredarse en un 80% si ambos progenitores la padecen o hasta un 50% si solo uno la padece^{9,7}. La presencia de asma alérgica o rinitis en los progenitores aparentan ser factores menores en la aparición de dermatitis en los hijos, lo cual sugiere genes específicos para la DA. Nuevas investigaciones en la patofisiología de la enfermedad sugieren la implicación de anomalías de la flora bacteriana normal de la piel, nuevas interleucinas y proteínas estructurales de la misma, como la filagrina. Los pacientes con DA pueden padecer trastornos de la inmunoregulación asociados, como aumento de la síntesis de IgE y por lo tanto, de su elevación sérica, así como trastornos de hipersensibilidad tardía^{1,9}.

Abreviaturas:

Dermatitis Atópica: DA

BIBLIOGRAFÍA

1. Bieber, Thomas. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358:1483-1494
2. Bieber, Thomas; Seite, Sophie. Barrier Function And Microbiotic Dysbiosis In Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 478-483
3. Coenraads, Pieter Jan. Hand Eczema. *N Engl J Med* 2012; 367: 1829-1837
4. Eyerich, Stefanie; et al. Mutual Antagonism Of T Cells Causing Psoriasis And Atopic Eczema. *N Engl J Med* 2011; 365: 231-238
5. Farreras, Rozman. *Medicina Interna. Dermatitis Atopica*. Edicion 17
6. Gilhar, Amos; et al. Alopecia Areata. *N Engl J Med* 2012; 366: 1515-1525
7. Goldsmith, Lowell A et al. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. Atopic Dermatitis. 2012. Eight Edition. Vol.1
8. Irvine, Alan D., et al. Filaggrin Mutations Associated With Skin And Allergic Diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 1315-1327
9. Longo D. et al. *Harrison, Principios de Medicina Interna. Dermatitis Atopica*. 2012. Edicion 18. Vol. 1
10. Naldi, Luigi; et al. Seborrheic Dermatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 387-396
11. Nowicki, Roman; et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Aug; 32(4): 239-249
12. Tait, Carmen; et al. Dietary Exclusion For Childhood Atopic dermatitis. *Can Fam Physician*. 2015 Jul; 61(7): 609-611
13. Yancopoulos, George D.; et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate- to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130-139
14. Yosipovitch, Gil; et al. Chronic Pruritus. *N Engl J Med* 2013; 368: 1625-1634