

DERMATITIS ATÓPICA

Coordinador

Eduardo Fonseca Capdevila

*Este libro está dedicado a la memoria
del Profesor J.M. Giménez Camarasa,
maestro de dermatólogos*

Eduardo Fonseca Capdevila

ÍNDICE DE AUTORES

Coordinador

E. Fonseca Capdevila

*Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo.
La Coruña.*

Autores

J. C. Armario Hita

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz.

J. M. Carrascosa Carrillo

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Universitat Autònoma de Barcelona.*

J. M. Fernández Vozmediano

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz.

C. Ferrándiz Foraster

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Universitat Autònoma de Barcelona.*

I. Febrer-Bosch

Hospital General Universitari. Valencia.

E. Fonseca Capdevila

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña.

A. M. Giménez Arnau

CAP Barceloneta. Hospital del Mar.

J. M. Giménez Camarasa

*Catedrático de Dermatología y Venereología. Facultad de Medicina.
Universitat Autònoma de Barcelona.*

M. Linares Barrios

Unidad de Dermatología. Instituto Social de la Marina. Cádiz.

J. C. Moreno Giménez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

F. J. Ortiz de Frutos

Servicio de Dermatología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

J. A. Ratón Nieto

Hospital de Cruces, Baracaldo (Vizcaya).

A. Torrelo Fernández

Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

A. Vélez García Nieto

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Dermatitis **Atópica**

ÍNDICE

Presentación	9
Atopía y dermatitis atópica <i>E. Fonseca Capdevila</i>	11
Dermatitis atópica. Etiopatogenia <i>A. M. Giménez Arnau</i> <i>J. M. Giménez Camarasa (†)</i>	19
Dermatitis atópica clínica <i>I. Febrer-Bosch</i>	75
Dermatitis atópica. Enfermedades asociadas <i>J.C. Moreno Giménez. A. Vélez García Nieto</i>	85
Diagnóstico de la dermatitis atópica <i>A. Torrelo Fernández</i>	103
Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica <i>J. M. Carrascosa Carrillo. C. Ferrandiz Foraster</i>	119
Calidad de vida y pronóstico de la dermatitis atópica <i>J. A. Ratón Nieto</i>	151
Tratamiento: medidas generales <i>M. Linares Barrios</i>	179
Tratamiento tópico de la dermatitis atópica <i>F. J. Ortiz de Frutos</i>	209
Tratamiento sistémico de la dermatitis atópica <i>J. M. Fernández Vozmediano. J. C. Armario Hita</i>	253

Presentación

La dermatitis atópica es probablemente, junto a la psoriasis, uno de los mayores retos a los que se enfrenta la dermatología, bien sea considerada como especialidad médica, bien como el quehacer diario de cualquier dermatólogo.

En este libro el lector encontrará una amplia revisión de los conocimientos acumulados sobre esta apasionante enfermedad, numerosas hipótesis que el tiempo habrá de confirmar o enviará al capítulo de los bienintencionados esfuerzos fallidos, un buen número de preguntas y una amplia bibliografía. Todo ello ha sido tamizado por la visión de dermatólogos con una amplia experiencia clínica y probado interés por la dermatitis atópica.

Ha sido para mí un auténtico honor ser el agente aglutinante de un grupo de autores único y ya irreplicable, que se han acercado a la enfermedad cada uno desde un enfoque diferente. Es por ello que los capítulos de este libro no son una suma de elementos parciales con un ensamblaje exacto, similar al de las piezas de un puzzle. Podríamos compararlos mejor con los cuadros de una exposición, cada uno con interés propio y de los que cada visitante ha de sacar una impresión de conjunto.

Nuestras propuestas sobre la dermatitis atópica incluyen, por tanto, un elemento de subjetividad del que somos plenamente conscientes. Si en general las concepciones dogmáticas son poco aconsejables en medicina, lo son menos aún en una enfermedad con tantos interrogantes como la dermatitis atópica y en la que, además, los elementos fisiopatológicos reducibles a interacciones físico-químicas más o menos conocidas se unen a profundas influencias de la psique.

Hemos recogido el testigo de una larga tradición en el estudio de la dermatitis atópica en la dermatología española. Esperamos que este relevo sea de utilidad para los siguientes y una pequeña ayuda para los pacientes con dermatitis atópica.

Por último, agradecer la colaboración de Fujisawa, sin la cuál este proyecto no habría sido posible.

Eduardo Fonseca Capdevila

Atopia y dermatitis atópica

E. FONSECA CAPDEVILA

La dermatitis atópica es la causa más frecuente de consulta en las unidades de dermatología pediátrica de los países occidentales (1). Si bien su prevalencia en cifras absolutas ha sufrido una considerable disminución, debido al constante descenso de la natalidad, en cifras relativas existe un acuerdo unánime sobre que no ha parado de incrementarse en el último siglo.

La baja natalidad se acompaña de una serie de circunstancias sociológicas, como un número reducido de hijos por familia, muy a menudo únicos, padres de edades relativamente avanzadas y con una situación económica más desahogada, numerosas familias monoparentales, incremento de las adopciones, disminución de la presión asistencial en la atención pediátrica, etc., que hacen que el niño sea objeto de una gran atención y preocupación para los que le rodean. Esta situación magnifica el problema de una dermatitis atópica infantil con importantes tasas de prevalencia, y la información sobre esta enfermedad con gran frecuencia sobrepasa los medios de comunicación propios de la medicina para saltar a los destinados al público general.

Es casi un dogma de la dermatología que en la gran mayoría de los casos la dermatitis atópica desaparece en la edad adulta, pero también es sabido que en los adultos la dermatitis atópica es una enfermedad crónica, de difícil manejo y a veces invalidante.

Todo ello ha motivado que la dermatitis atópica haya sido un tema de estudio continuado por la ciencia médica (2) y que el volumen de conocimientos acumulado sobre ella sea enorme; buena prueba de ello son los contenidos de este libro y de otros muchos que le precedieron. Sin embargo, hoy por hoy tenemos muchas más preguntas que respuestas.

ATOPIA

Para intentar definir la dermatitis atópica, es un paso previo imprescindible hacerlo con la atopia.

Etimológicamente deriva de los términos griegos a (fuera) y topos (lugar). Su traducción podría ser raro, extraño o extranjero (3).

Desde un punto de vista clínico, se definió por la existencia o predisposición a padecer una o varias de las enfermedades de la tríada atópica: asma bronquial extrínseco, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

Un mayor conocimiento de la patogenia de estas enfermedades motivó definir la atopia como una hipersensibilidad familiar de la piel y las mucosas contra sustancias de su entorno, que se asocia a un aumento de la producción de IgE y/o a una reactividad alterada inespecífica (4).

Parece evidente que la atopia es una condición hereditaria y un patrón de transmisión autosómico dominante encajaría bien con los hallazgos habituales en los árboles genealógicos de estos pacientes. No obstante, este mecanismo de herencia no se ha demostrado y la coexistencia de varios modos de transmisión y, sobre todo, una herencia poligénica serían también posibles. Todas estas aproximaciones reflejan aspectos parciales del gran problema que es la atopia y resultan insuficientes para definirlo, pues ninguna de ellas permite establecer con claridad qué individuos deben considerarse atópicos y mucho menos cuáles pueden ser excluidos de este grupo.

La ausencia de pruebas analíticas e histopatológicas que permitan confirmar el diagnóstico de atopia hace que éste deba sustentarse en los datos de anamnesis y exploración, quedando las pruebas complementarias reservadas más a descartar otros procesos que a contribuir a demostrar que un individuo es atópico (1).

La definición o el diagnóstico por criterios clínicos en enfermedades con gran variabilidad de presentación clínica es siempre de utilidad limitada a los casos más típicos. Además, es mal aceptada por el médico y menos aún por el paciente, a quien la inclusión de términos como posible o probable en un diagnóstico le crean gran incertidumbre y ansiedad.

Esta compleja problemática tiene gran importancia a la hora de estandarizar investigaciones y ensayos terapéuticos y complica la docencia de una serie de enfermedades muy frecuentes, pero en la práctica clínica el problema se limita a los primeros años de ejercicio, pasados los cuales suele establecerse un esquema mental claro de qué enfermos considerar atópicos. Es obvio que este planteamiento im-

Dermatitis Atópica

plica elementos subjetivos y variabilidad, pero resulta operativo y son muy pocos los especialistas implicados en la atención de la atopia que refieren problemas en su quehacer diario para identificarla.

Una forma sencilla de definir la atopia es como una forma de ser (3), ya que nuestros conocimientos nos llevan mucho más allá de la tríada atópica e implican peculiaridades en la respuesta inmune, vascular y farmacológica, pero también rasgos somáticos, intelectuales y de carácter (1,2), algunos de los cuales se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la atopia

Bronquitis asmatoide/bronquiolitis
Rinitis
Conjuntivitis
Dermatitis atópica
Dermatitis por contacto
Anafilaxia
Urticaria
Enteropatía alérgica
Respuestas farmacológicas paradójicas
Alteraciones de la secreción sudoral y sebácea
Predisposición a infecciones
Cataratas
Migraña
Carácter atópico

DERMATITIS ATÓPICA

Si la definición de atopia es ardua, la de dermatitis atópica lo es aún más. En general, se interpreta como tal un conjunto de alteraciones cutáneas que se producen en los individuos atópicos. Nos enfrentamos a un grupo amplio y heterogéneo de lesiones y rasgos fenotípicos que ocurren en unos individuos con una condición difícil de concretar y que a veces se diagnostica precisamente porque existen esas lesiones o rasgos.

Para tratar de solventar este problema se han desarrollado criterios diagnósticos que valoran datos de la historia clínica, la exploración y, en ocasiones, pruebas complementarias (5). Como decíamos antes, estos criterios, a veces muy complicados, nos pueden dar una cierta garantía de que los pacientes que los cumplen tienen una dermatitis atópica, a la hora de incluirlos en un ensayo clínico o en un protocolo de investigación genética o bioquímica. Sin embargo, nunca he conocido un clínico experto que los use rutinariamente para diagnosticar la dermatitis atópica (1). Similares consideraciones pueden hacerse respecto a las escalas de gravedad de la dermatitis atópica (6).

El concepto original de la dermatitis atópica era el de un eccema endógeno, es decir, de causa interna. El ímpetu desatado por la demostración de una causa alérgica desencadenada por factores externos en otros procesos atópicos, llevó a definir globalmente la atopia como un conjunto de respuestas anómalas a diversos alérgenos exógenos y trató de extrapolarse por todos los medios a la dermatitis atópica.

El tiempo ha demostrado que en la mayoría de los casos de dermatitis atópica no pueden obtenerse ni siquiera evidencias indirectas de un origen reactivo a alérgenos externos y que el encarnizamiento diagnóstico y terapéutico basado en esta creencia es injustificado. Sin embargo, el éxito popular de las pruebas alérgicas hace que el médico deba mantener auténticas batallas para defender al paciente y a la sociedad de los riesgos y costes que entrañan, ante las exigencias del propio enfermo o de sus familiares (1).

En un esfuerzo, casi numantino, por defender el origen alérgico de la dermatitis atópica se ha propuesto considerar dos tipos de esta enfermedad, uno alérgico o extrínseco y otro no alérgico o intrínseco, para el que también se ha propuesto la peregrina denominación de dermatitis atópica no atópica. Los pacientes de este último grupo no deben tener otras enfermedades atópicas, como asma alérgico y rinoconjuntivitis, las pruebas *prick* frente a inhalantes comunes y alérgenos alimentarios deben ser negativas, los niveles totales de IgE total en suero han de ser normales y no debe existir IgE específica frente a aeroalérgenos y alérgenos alimentarios (7). La inconsistencia de este planteamiento puede demostrarse, entre otros muchos motivos, por el hecho de que la mayo-

ría de los pacientes serían susceptibles de ser incluidos en uno u otro tipo dependiendo del momento en que se estudien. Esta línea de pensamiento implica además la necesidad de realizar una serie de investigaciones costosas y no exentas de riesgos, que no creo que estén justificadas en la dermatitis atópica fuera del campo de la investigación.

En la actualidad se atribuye un papel esencial en la patogenia de las lesiones de la dermatitis atópica a la xerosis cutánea, en la que jugaría un papel esencial una anormal composición lipídica, en concreto un déficit de ceramidas (8) y que sería capaz de desencadenar prurito, rascamiento y lesiones inflamatorias. Partiendo de esta base, no debe entenderse que los agentes externos no tengan importancia como desencadenantes o agravantes de la dermatitis atópica, pues es bien sabido que la piel del atópico es más sensible a

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica

Manifestaciones típicas

Dermatitis atópica del lactante
Dermatitis atópica infantil
Dermatitis atópica del adulto

Manifestaciones atípicas

Piel seca
Hiperqueratosis folicular
Pitiriasis alba
Prurito
Prurigo atópico
Eritrodermia
Eccema numular
Acrovesiculosis
Dermatitis plantar juvenil
Queilitis descamativa
Dermatitis irritativa
Eccema del pezón y la areola
Otitis externa

las agresiones de agentes físicos, químicos, emocionales y determinados agentes vivos, y que además estos individuos desarrollan con mayor sensibilidad eccemas alérgicos por contacto (1,2).

La dermatitis atópica tiene un cuadro clínico típico, con tres fases diferenciadas (lactancia, infantil, del adulto) que pueden ocurrir sucesivamente, aparecer sólo una de ellas o en cualquiera de las combinaciones posibles.

Junto a estas manifestaciones típicas, sobre las que existe acuerdo unánime, hay una larga lista de otras que muchas veces se han llamado atípicas (tabla 2) (1,3), aunque algunas son tan frecuentes o más que las anteriores, por ejemplo la xerosis o piel seca.

El acuerdo sobre si determinadas lesiones deben considerarse o no manifestaciones de la dermatitis atópica no es tan grande y a menudo surgen diferencias de criterio (2).

La experiencia clínica y la dedicación al estudio de la atopia suelen propiciar una expansión del espectro de lesiones a incluir en este concepto y, por lo tanto, incrementar el número de diagnósticos.

Un ejemplo de lo anterior lleva a poder cuestionar el que la dermatitis atópica sea menos frecuente en la edad adulta que en la infancia, pues sus presentaciones como xerosis, eccema irritativo, prurito anogenital, otitis externa o pitiriasis del cuero cabelludo, no tenemos duda que pueden al menos igualar la prevalencia de la dermatitis atópica infantil.

El tratamiento de cualquier proceso dermatológico crónico es siempre problemático y a menudo resulta obstaculizado por la actitud o la mala información de los pacientes (9). En la dermatitis atópica la base de la terapéutica son las medidas generales, sobre todo para controlar la xerosis, unidas al tratamiento de las lesiones, que recae en el empleo de corticoides sistémicos y tópicos, antihistamínicos orales y, ocasionalmente, medidas como inmunosupresores o inmunomoduladores sistémicos o fototerapia. Mención aparte merece la utilización de antibióticos como tratamiento de los brotes, también motivo de discrepancias (1,2,10). En cualquier caso, el tratamiento ha de ser individualizado y acorde a la situación clínica de cada momento evolutivo, lo que exige una considerable experiencia y grandes dosis de paciencia.

En un panorama de alternativas terapéuticas eficaces, pero limitadas, la aparición de nuevos fármacos útiles y con innovadores me-

canismos de acción (11), como los macrólidos con acción inmunomoduladora, es lógico que avive el interés de la comunidad médica sobre la dermatitis atópica y debamos revisar las preguntas pendientes. Es probable que podamos responder algunas y es seguro que plantearemos muchas otras nuevas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fonseca E. Dermatitis atópica en la infancia. *Salud Rural* 1997;14(4):92-105.
2. Giménez Camarasa JM, Conde Salazar L, de la Cuadra Oyanguren J, Fernández Vozmediano JM, Fonseca Capdevila E, Giménez Arnau AM, Ortiz de Frutos J. Documento de Consenso en Eczema. Madrid, Aula Médica 1998.
3. Fonseca Capdevila E, Soto Melo J. Dermatitis atópica en la infancia. *Tiempos Médicos* 1982;205:29-44.
4. Ring J. Atopy: Condition, disease, or syndrome?. En: Ruzicka T, Ring J, Przybilla, eds. *Handbook of atopic eczema*. Berlin, Springer Verlag 1991, p. 3-8.
5. Gu H, Chen XS, Chen K, Jing H, Chen XQ, Shao CG, Ye GY. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of criteria of Williams et al. in a hospital-based setting. *Br J Dermatol* 2001;145:428-433.
6. Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol* 2000;136:763-769.
7. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wuthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001;56:841-849.
8. Murata Y, Ogata J, Higaki Y, Kawashima M, Yada Y, Higuchi K, Tsuchiya T, Kawainami S, Imokawa G. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency?. *J Invest Dermatol* 1996;106:1242-1249.
9. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-936.
10. Fonseca Capdevila E. Dermatitis atópica. Protocolo terapéutico. En línea (01-12-2001). Disponible en www.especialistasdermatologia.com.
11. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2000;18:1-11.

Dermatitis atópica. **Etiopatogenia**

A.M. GIMÉNEZ-ARNAU
J.M. GIMÉNEZ CAMARASA †

El maestro que camina a la sombra del templo entre sus seguidores, no da parte de su sabiduría, sino de su fe y de su ternura.

Si es verdaderamente sabio, no os pedirá que entreis en casa de su sabiduría, sino os conducirá hasta el límite de vuestra propia mente.

Kahlil Gibran

La atopia puede definirse como una manera de ser que condiciona, en determinadas familias, el desarrollo de procesos de hipersensibilidad frente a sustancias ambientales, afectándose epitelios como son la piel y las diferentes mucosas, y que suele asociarse a un incremento de la producción de la IgE y/o a una reactividad no específica alterada (1). Algunos investigadores han propuesto subdividir la dermatitis atópica en dos formas distintas: la forma extrínseca (70%), que se produce en el contexto de una sensibilización frente a alérgenos ambientales y la forma intrínseca (30%), que ocurriría en ausencia de cualquier antecedente de atopia típico.

Los trabajos de Van Neste y cols. (2) y de Grosshans y cols. (3) son buenas revisiones acerca de los conocimientos clásicos relativos a la dermatitis atópica.

El eccema o la dermatitis atópica es un trastorno inflamatorio de la piel crónico e intermitente, que se caracteriza inicialmente por piel seca y prurito intenso. El inevitable rascamineto de las lesiones da lugar a la eccematización, la sobreinfección y la liquenificación. El eccema se localiza típicamente en los pliegues de flexión, es bilateral y simétrico. Los pacientes suelen tener una historia personal o familiar de procesos inmunológicos relacionados con la inmunoglobulina E (asma, rinitis alérgica o eczema).

El manejo del paciente atópico y el tratamiento del eccema exigen una atención permanente, tanto por parte del enfermo como por parte de sus familiares. Es necesaria la comprensión de la fisiopatogenia de la enfermedad para comprender el mecanismo de acción de los nuevos fármacos que se encuentran a nuestra disposición y de los agentes terapéuticos que están en desarrollo.

El eccema atópico es una enfermedad ampliamente prevalente y se tiene la impresión clínica que el número de atópicos aumenta día a día. Afecta a los dos sexos por igual siendo la proporción entre hombres y mujeres de 1.2/1. Es claramente más prevalente entre los niños que entre los adultos. Carece de un marcador biológico único o de una imagen anatómo-patológica patognomónica, siendo su patogenia multifactorial (4).

Se han sucedido numerosas teorías etiopatogénicas a lo largo de los últimos decenios, pero ninguna permite explicar todas las manifestaciones de esta afectación. Por ejemplo, la teoría patogénica elaborada por Szentivanyi intentaba explicar los múltiples aspectos de la atopia a través de la existencia de un bloqueo constitucional de los receptores beta-2 adrenérgicos y en consecuencia por un desarreglo del balance de los nucleótidos cíclicos. Esta teoría explicaría el broncoespasmo, la sensibilidad a la acetilcolina, el prurito por exceso de liberación de histamina, la acantosis epidérmica por déficit de AMP cíclico y determinadas perturbaciones funcionales de los linfocitos y/o de los polimorfonucleares neutrófilos.

La constitución atópica es un trastorno hereditario, probablemente poligénico y, desde luego, multifactorial. Los estudios acerca de la implicación del sistema mayor de histocompatibilidad no son concluyentes. Se ha vinculado el incremento sérico de IgE al cromosoma 11q en un número limitado de familias, siendo controvertida su relación exclusiva con este cromosoma.

Se consideran como factores importantes de la génesis del eccema, la alteración de la permeabilidad cutánea, por ende de la función barrera y, por supuesto, las especiales características inmunopatológicas de la inflamación cutánea responsables del eccema.

Los linfocitos en el infiltrado del eccema atópico son, predominantemente, de tipo T adyuvante CD4+, con un índice medio CD4:CD8 de 7:1. Los linfocitos T CD4+ son de tipo memoria (indicando que previamente ha existido un contacto con el antígeno), y expresan elevados niveles de la lectina Sialyl lewis x/e ligando de la molécula de adhesión leucocitaria endotelial-1 (ELAM-1). Se ha demostrado la presencia de molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en los queratinocitos epidérmicos. El ICAM-1 se distribuye de ma-

nera focal en la epidermis, especialmente en aquellos queratinocitos situados alrededor del infiltrado linfocitario. La Fig. 1 muestra la expresión del ARNm del ICAM-1 en el citoplasma de los queratinocitos epidérmicos del eccema atópico empleando hibridación *in situ*. Estos queratinocitos son capaces de producir interleucina (IL)-1 y -8. En el eccema atópico las células dendríticas epidérmicas y dérmicas tienen el mismo fenotipo siendo capaces de expresar un receptor específico para la IgE y de activar los linfocitos T del mismo individuo en ausencia de antígenos. Estas características sugieren la existencia de un proceso de presentación antigénica (5,6).

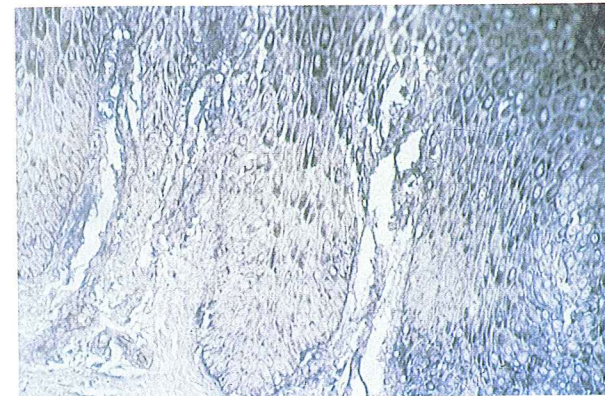


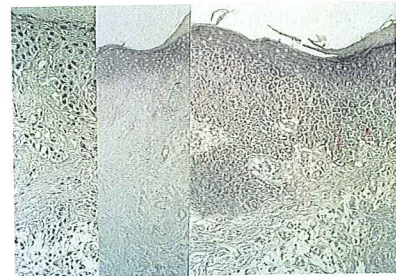
Fig.1 Se ha demostrado ICAM-1 en los queratinocitos epidérmicos de acuerdo con una distribución epidérmica focal, situados cerca del infiltrado linfocitario. Expresión del ARNm de ICAM-1 empleando hibridación *in situ*.

La activación de las células T puede inducirse por la presentación por la célula de Langerhans de antígenos ambientales o de superantígenos microbianos. Las células T CD4+ estimuladas son predominantemente productoras de IL-4, IL-5, IL-10 y no de IFN-gamma. Este subtipo celular se denomina Th2 y predomina en las fases iniciales del eccema atópico. La IL-4 induce la síntesis de IgE y la expresión de los receptores de IgE en las células estableciéndose una relación positiva en el eccema atópico ligado a la respuesta alérgica (7).

Es frecuente observar eosinofilia en los pacientes con atopia, inducida probablemente por la IL-5. Los eosinófilos cutáneos del eccema atópico liberan proteína mayor básica. Esta proteína, distribuida extensamente en la dermis del eccema atópico, contribuye a la degranulación de los mastocitos.

Se ha descrito la presencia activa de la subpoblación linfocitaria de tipo T adyuvante 1 (Th1) productora de IFN-gamma en las fases crónicas del eccema atópico. Así mismo, se ha implicado en las fases más crónicas a los linfocitos Th0 productores de IL-10 (Fig.2) y de GM-CSF.

Fig.2 Se ha implicado en las fases más crónicas a los linfocitos Th0 productores de IL-10 y de GM-CSF. Expresión del ARNm de la IL-10 en el eccema atópico crónico. De izquierda a derecha pueden observarse el control interno PolydT, la misma muestra procesada sin sonda y la muestra procesada con sonda por hibridación in situ. El ARNm de la IL-10 se observa en el citoplasma de los queratinocitos epidérmicos y en los linfocitos del infiltrado



No obstante, se intenta explicar la atopia a través de un mecanismo fisiopatogénico único consistente en un incremento de la actividad de la fosfodiesterasa del AMPc en los monocitos circulantes, que sería responsable, por ejemplo, de la degranulación de los mastocitos (8).

Ciertos neuropéptidos, i.e. la sustancia P, estimulan la degranulación de los mastocitos. También se ha descrito el incremento de beta-endorfina sérica durante los brotes de eccema atópico. Estas son aproximaciones a los mecanismos implicados en el eccema atópico, quizás responsables del prurito y probablemente implicados en la génesis de los brotes de eccema desencadenados por factores emocionales (9).

La alteración de la permeabilidad de los epitelios, observada en los pacientes atópicos, ha sido menos estudiada. No obstante, la atopia es considerada por ciertos estudiosos como un error genético de la maduración de los epitelios intestinal, respiratorio y cutáneo, así como del sistema inmunológico. Esta hipótesis justificaría, en parte, la desaparición de la sintomatología, en la mayoría de pacientes, durante la pubertad. Con esta inmadurez estaría relacionada la piel seca en las zonas de piel no eccematosa, un hallazgo clínico frecuente en los pacientes con eccema atópico.

La xerosis atópica o la piel seca de los pacientes que desarrollan brotes de eccema atópico muestra defectos funcionales del estrato

córneo, como son alteraciones significativas en el mecanismo de extrusión de los cuerpos lamelares. Las ceramidas del estrato córneo, importantes para el mantenimiento de la homeostasis, se muestran alteradas. Se sabe que la ceramida 1 (esterificada con el ácido graso esencial, ácido linoleico) y que la ceramida 3 del estrato córneo se encuentran disminuidas y/o distorsionadas tanto en la piel sana como enferma del paciente que sufre de eccema atópico. Este hecho condiciona una función barrera defectuosa, que incrementa la permeabilidad de los antígenos (10).

La comprensión fisiopatogénica del eccema atópico requiere el conocimiento de aquellos factores que se comportan como desencadenantes. Así, el individuo atópico que sufre de dermatitis atópica sabe que tiene brotes de eccema que atribuye arbitrariamente a circunstancias diversas o, simplemente, no entiende su razón. El tratamiento de la dermatitis atópica exige por parte del propio enfermo y de sus familiares el conocimiento de lo que significa su manera de ser, de los factores capaces de desencadenar el brote, y de los métodos disponibles para contrarrestar y prevenir el eccema.

Entre los desencadenantes se encuentran: la lana, la tensión emocional, algunos alimentos, sustancias irritantes y contactantes diversos, y factores ambientales o climáticos variados. De hecho, se sabe que hasta un 80-85% de los pacientes con dermatitis de contacto ocupacional del tipo del eccema irritativo son individuos de constitución atópica.

Los pacientes con dermatitis atópica tienen una elevada frecuencia de anticuerpos IgE frente a los ácaros del polvo, especialmente *Dermatophagoides pteronyssinus*. La piel y la sangre de algunos pacientes con eccema atópico desarrollan células T memoria capaces de reconocer los antígenos del polvo doméstico cuando son presentados apropiadamente por las células presentadoras de antígeno. Estos hallazgos se observan, generalmente, en los pacientes que muestran epicutáneas positivas frente a estos ácaros. La exposición a los ácaros del polvo puede iniciar una reacción inmunológica propia del atópico, desencadenando o bien exacerbando el brote eccema atópico.

La implicación de los antígenos del polvo como factor desencadenante de eccema atópico ha llevado al desarrollo de epicutáneas para detectar este subgrupo de pacientes. En la actualidad, estas

pruebas frente a los ácaros se encuentran en proceso de estandarización. Además de los ácaros del polvo se han implicado como antígenos ambientales capaces de desencadenar brotes de eccema a los pólenes de ciertos árboles o de la hierba. Se ha reproducido positividad frente a estos antígenos utilizando una prueba epicutánea en cámara oclusiva y escarificación (11).

Otro antígeno ubicuo que puede provocar brotes de exacerbación de eccema atópico, habiéndose demostrado su actividad empleando epicutáneas en cámara-escarificación, es *Pityrosporum ovale*. Sustancias antigénicas de gran peso molecular de *P. ovale* (superiores a 60 kD) son capaces de inducir proliferación linfocitaria en los pacientes con eccema atópico y pruebas epicutáneas positivas frente a extractos del hongo. Se han detectado anticuerpos de tipo IgE frente a *P. ovale* en algunos pacientes atópicos, especialmente si las lesiones predominan en áreas seborreicas, zonas con mayor prevalencia de este hongo en jóvenes adultos (12).

Staphylococcus aureus puede desencadenar eccema atópico por dos mecanismos. Los productos de la pared celular del estafilococo (ácido teicoico y péptidoglicanos), así como los superantígenos secretados por el estafilococo, enterotoxina B, pueden estimular los linfocitos de la sangre periférica en combinación con la IL-4, llevando a un incremento de la síntesis de IgE y a la expresión del receptor FcIgE (13).

Un grupo muy pequeño de pacientes muestran alergias alimentarias y eccema atópico. Tradicionalmente, se ha implicado a la ovoalbúmina y a la lactoalbúmina como las principales proteínas capaces de sensibilizar por vía digestiva, aunque otros alimentos podrían también, en pacientes muy concretos, desencadenar brotes de eccema. Eliminar determinados alimentos de la dieta supondría, en algunos pacientes, una disminución en el nivel de factor liberador de histamina sanguíneo y, por tanto, de la liberación de histamina por los basófilos en la dermatitis atópica. No obstante, las dietas de evitación más estrictas no muestran un buen índice de respuesta terapéutica. Sólo en algunos casos, habitualmente infantiles, evitar el alimento responsable mejora el cuadro clínico.

Las alteraciones de los neuropéptidos cutáneos en los pacientes con eccema atópico se han relacionado con la respuesta cutánea vasoactiva anormal, con el prurito y con las alteraciones inmunológi-

cas específicas de la entidad. Las alteraciones de la sustancia P, del péptido intestinal vasoactivo (VIP) o de la somatostatina en la piel del atópico son objeto de la investigación más actual (14,15).

Este capítulo revisará ampliamente cada uno de los aspectos a los que someramente nos hemos referido en esta introducción. Así, repasaremos las características basales de la piel aparentemente sana del paciente con dermatitis atópica y los aspectos etiopatogénicos implicados en la génesis de los brotes de eccema atópico.

DERMATITIS ATÓPICA. GENÉTICA

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que afecta a un 10-20% de la población. Desde los clásicos, Cooke y Vander Veer (1916), se tiene el conocimiento empírico que las alergias se desarrollan en un terreno familiar. Esta agregación familiar es causada por genes comunes más que por un ambiente familiar. Sin embargo, el mecanismo exacto implicado en las bases genéticas de la alergia se escapa de la caracterización precisa.

Los estudios genéticos en torno a la atopía topan inicialmente con dificultades de diseño. Los primeros problemas comienzan en el establecimiento de las guías diagnósticas de la dermatitis atópica.

El concepto de atopía como un grupo de enfermedades data de la década de 1960, aunque ya fue utilizado por Sulzberger y Goodman en 1936. Los clínicos conocen bien las dificultades inherentes a la elaboración de una buena y completa historia clínica familiar del paciente atópico.

Hipotéticamente, la dermatitis atópica podría ser considerada como un error genético de la maduración de los epitelios (16). La correcta maduración de los epitelios es necesaria para el desarrollo de una piel sana y de las células implicadas en el sistema inmunitario. De hecho, las alteraciones inmunológicas, típicas de la atopía, suelen corregirse durante el crecimiento. Este hecho justificaría la desaparición de la sintomatología, en la mayoría de los pacientes, durante la pubertad.

Se trata de una enfermedad hereditaria, sin una relación precisa con el sistema mayor de histocompatibilidad HLA y de transmisión poligénica. Se desconoce cuál es el principal condicionamiento de

esta herencia, quizá una síntesis anormal de anticuerpos reagínicos (IgE, IgG4, u otros anticuerpos homocitotropos), anomalías de la inmunidad celular, alteraciones del metabolismo de la fosfodiesterasa específica del AMP cíclico y/o una defectuosa barrera epidérmica.

Uno de los esfuerzos más importantes para investigar las bases genéticas de la atopia lo realizó Schwartz en 1952 (17). Este investigador estudió una población que incluía a 191 asmáticos, 50 de ellos con asma de los panaderos y 200 controles sanos, recogidos de diversos hospitales del área de Copenhagen. Se utilizaron idénticos criterios diagnósticos y métodos de identificación en cada grupo. Se obtuvieron datos de hasta un total de 3.815 parientes o familiares de pacientes atópicos. Se observó una mayor incidencia de asma bronquial, fiebre del heno, rinitis vasomotora y dermatitis atópica entre los pacientes asmáticos que entre los controles. No se observaron diferencias significativas en lo que se refiere a la migraña, la alergia gastrointestinal, la epilepsia, la urticaria, el edema de Quincke, la ictiosis y la psoriasis.

Vale la pena mencionar el estudio de Edgren (18) que demostraba, comparativamente con un grupo control, que existía un incremento de asma bronquial y rinitis alérgica en el grupo de pacientes que previamente había sufrido dermatitis atópica. Schwartz, Edgren y Schnyder (19) sugerían que el modo de herencia dependía de un solo gen proponiendo un mecanismo hereditario de tipo autosómico dominante y de penetrancia variable.

Sin embargo, durante la década de los 60, la mayoría de los investigadores apoyaron un tipo de herencia de la dermatitis atópica poligénica y multifactorial. Diferentes genes (poligénica) intervendrían en su herencia, siendo factores genéticos y no genéticos (multifactorial) los que determinarían la expresión de las enfermedades vinculadas a la constitución atópica. La mayoría de los estudios se refieren a la atopia en general, habiéndose prestado mucha menos atención a los mecanismos genéticos implicados en el eccema atópico.

Una serie de factores apoyan este mecanismo multifactorial: (a) una penetrancia reducida inferior al 50% en los casos basados en la población con eccema atópico; (b) el eccema atópico es una enfermedad frecuente y que se ha vuelto mucho más frecuente durante la última generación; (c) la demostrada existencia de casos de gemelos monocigotos discordantes sugiere que la enfermedad se ve

influida por factores exógenos; (d) actualmente parece improbable pensar en un sólo defecto bioquímico o inmunológico que pueda ayudar a entender de forma simple la enfermedad.

La inmunogenética se ha desarrollado a partir de dos descubrimientos de la década de 1960, que han contribuido a cambiar radicalmente la manera de estudiar la genética de la atopia. Se trata de la relevancia de la inmunoglobulina E y la demostración de genes de respuesta inmunitaria en cepas de ratones. Se deben considerar dos tipos de control inmunogenético de la atopia: la regulación de la biosíntesis y del metabolismo de los anticuerpos de clase IgE y los genes específicos de respuesta inmunitaria, que forman parte de un área compleja de la investigación.

Bazarel y cols. (20) fueron los primeros autores en estudiar la genética de la IgE determinando los niveles séricos de la IgE en los niños y en sus respectivas madres. El estudio revelaba una aparente relación de los niveles de IgE entre los niños y sus madres, así como con la historia familiar y los síntomas de alergia descritos en los niños de seis meses de edad. Se postuló que los niveles de IgE eran controlados por dos alelos en un sólo locus. Las bases genéticas de la secreción de la IgE fueron apoyadas por estudios posteriores realizados en gemelos adultos y niños, estimándose una herencia del 0.59 en los adultos y del 0.79 en los niños (21). Se ha desarrollado un cierto criticismo acerca del cálculo de la variedad genética y de la heredabilidad por la infrecuente utilización del índice de Holzinger. De hecho, no existe acuerdo acerca de cómo analizar los datos cuantitativos de los estudios con gemelos. Los estudios realizados con ellos, suelen mostrar un componente genético del que depende la secreción de IgE y una despreciable contribución de los factores ambientales (22). Sin embargo, una serie de hechos dados por supuestos, como son el efecto de un ambiente similar en dos tipos de gemelos, la no interacción entre el genotipo y el ambiente, la distribución constante sin variedad debido a la dominancia y el requerimiento del conocimiento de la variedad de la población total son obstáculos en la computación y en la estimación de la heredabilidad, y no han sido considerados en diferentes estudios acerca de la expresión de la IgE en los gemelos.

De acuerdo con los datos obtenidos de la literatura, un 50% de las variaciones de la IgE sérica pueden atribuirse a variaciones genéti-

cas. Parece que este componente genético puede explicarse de forma mendeliana (con IgE sérica elevada de forma recesiva), pudiendo actuar sobre un terreno poligénico. Sin embargo, otra interpretación consistiría en la existencia de un gen principal operativo en algunas familias y no en otras, considerando la heterogeneidad genética en la regulación de la IgE.

Se ha descrito la relación genética entre la respuesta de la IgE y el cromosoma 11q13 (D11S97) en un número limitado de familias (23). La variabilidad en las determinaciones se ha atribuido a las dificultades para fenotipar a todos los miembros de una familia, especialmente los individuos más mayores, la estructura pobre familiar y la heterogeneidad genética. Para probar este hallazgo se realizó un estudio en el núcleo familiar de 64 familias. Las pruebas de heterogeneidad genética en los núcleos familiares mostraban una respuesta de la IgE ligada a este locus en el 60% de las familias (24).

Algunas publicaciones han sugerido que el riesgo de atopia es superior entre los niños con madres atópicas que entre los niños con padres atópicos (25). Se han estudiado las diferencias entre los patrones de transmisión maternos y paternos del locus 11q13 en parejas de familias afectas de atopia (26). Se demostraba la transmisión de la atopia por el cromosoma 11q en la línea materna. El patrón de herencia era consistente, con una impronta genómica y con la modificación materna de la respuesta inmunológica. Los mismos autores (27) detectaron que la subunidad beta del receptor de elevada afinidad por la IgE (Fc epsilon RI beta) estaría también codificado por el cromosoma 11q13, encontrándose en estrecha relación con el gen de la atopia.

Hizawa y cols. (28) intentaron confirmar estas observaciones en la población japonesa y realizaron un análisis de segregación y de unión en cuatro extensas familias. Aunque los patrones de segregación coincidían con un modelo de herencia autosómica dominante, no se observaba una relación significativa entre atopia y el locus 11q13. Otros autores (29) no apoyan el papel del cromosoma 11q y 6p en los pacientes con atopia y con hiperreactividad bronquial. Lympny y cols. (30) fueron incapaces de confirmar una vinculación significativa entre esta región del cromosoma 11q y la atopia definida por un "prick-test" positivo o por un incremento de la IgE específica o total.

Centrándose en los genes candidatos o regiones implicadas en esta enfermedad compleja, se ha demostrado el vínculo de la dermatitis atópica con los cromosomas 5q31-33 (31), 11q13 (32) y 13q12-14 (31). El cromosoma 5q31-33 codifica, entre otros, la IL-1, la IL-13 y el receptor de los glucocorticosteroides. Además, se ha podido demostrar que una mutación funcional en la región promotora de la quemoquina C-C RANTES (cromosoma 17q11.2) (33) y de la región variante codificante de la IL-13 (34) que pudiera estar implicada en la patogenia de la dermatitis atópica. Anteriormente, se han descrito asociaciones con el receptor de la IL-4 (35), de la IL-4 (36) y de la quimasa de los mastocitos (37,38).

Recientemente, se han llevado a cabo dos amplios estudios de ligamiento del genoma para identificar la susceptibilidad de los locus para la dermatitis atópica (39,40). En hasta un total de 199 familias con por lo menos dos miembros afectados, Lee y cols. revelaron una evidencia muy significativa de ligamiento en el cromosoma 3q21. Genes codificantes de CD80 y de CD86 han sido situados en esta región. Cookson y cols. describieron el vínculo de la dermatitis atópica con el cromosoma 1q21 y 17q25 estudiando 148 núcleos familiares. Ambos estudios, sin embargo, tienen un poder limitado en términos de excluir el ligamiento de otros locus. Es interesante observar cómo los locus coinciden con regiones que han sido vinculadas a la psoriasis. Esto indica que la dermatitis atópica puede estar influida por genes que modulan la respuesta dérmica inflamatoria e inmunitaria general, independientemente de los mecanismos concretos vinculados a la atopia. Estos hallazgos indican también una base genética común con otras enfermedades atópicas.

En la búsqueda de las explicaciones genéticas de la dermatitis atópica, la similitud clínica entre la dermatitis atópica y las manifestaciones de eccema en los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich ha hecho del previamente identificado gen del síndrome de Wiskott-Aldrich (situado sobre el cromosoma Xp11.23), un gen candidato interesante en la dermatitis atópica. Bradley y cols. (41) estudiaron el ligamiento y la asociación con el gen del síndrome de Wiskott-Aldrich empleando marcadores de microsatelites en 361 familias suecas con por lo menos dos familiares afectados de eccema atópico (de un total de 1325 individuos y 824 familiares afectados). En este análisis, los autores valoraron dos características cualitativas diferentes: el

eccema atópico y el elevado nivel de anticuerpos IgE séricos específicos de alérgeno, así como un valor cuantitativo que es la escala de gravedad del eccema atópico. Los autores detectaron un ligamiento positivo con un "Iod score" máximo de 1.68 ($P \leq 0.05$) para el marcador de la característica "índice de gravedad" de la dermatitis atópica. No se pudo observar ninguna asociación con las otras características estudiadas en esta región. Sus resultados pueden indicar que el gen del síndrome de Wiskott-Aldrich, u otro gen de esta zona, podría estar implicado en la intensidad del fenotipo de la dermatitis atópica.

Podemos concluir que el papel de la herencia en la dermatitis atópica se intuye desde el siglo pasado (42). Sin embargo, el modo de transmisión no está aún clarificado. Se ha vinculado la genética de la dermatitis atópica a los genes que regulan la respuesta inmunitaria mediada, especialmente por los linfocitos T adyuvantes de tipo 2, a los mecanismos que regulan la proliferación celular y también la autoinmunidad. Los biólogos y los médicos que trabajamos con pacientes atópicos nos cuestionamos si existen o no genes concretos específicos para la atopia y para el eccema atópico.

DERMATITIS ATÓPICA. PIEL SECA Y FUNCIÓN BARRERA

La atopia es considerada por ciertos estudiosos como un error genético de la maduración de los epitelios intestinal, respiratorio y cutáneo, así como del sistema inmunológico. Esta inmadurez explicaría quizá un hallazgo clínico frecuente en los pacientes con eccema atópico, la piel seca en las zonas de piel no eccematosa. La piel seca se define como una condición clínica caracterizada por piel áspera y finamente descamativa, localizada en zonas de piel no inflamada. (Fig.3)

La frecuencia y la extensión de la piel seca fue examinada en 50 individuos atópicos y se comparó con la piel de 50 individuos sanos (43). Existían discrepancias en ambos grupos en cuanto a la opinión subjetiva de piel seca y en cuanto a la observación objetiva de piel seca. El 48% de los pacientes atópicos opinaban que presentaban una piel seca frente a sólo el 14% de los pacientes no atópicos ($P < 0.01$). La

localización más frecuente de la piel seca en ambos grupos era la espalda. La intolerancia a la lana era significativamente más elevada ($P < 0.01$) en el grupo de pacientes atópicos, aunque también era frecuente en el grupo control. Con la intención de correlacionar la observación clínica y la morfología cutánea se utilizó el microscopio electrónico de barrido y un método perfilométrico basado en la reconstrucción tridimensional computerizada de la superficie cutánea (44). Los datos topográficos obtenidos apoyaron la impresión visual de la superficie cutánea, en las zonas de piel seca.

La capacidad de la piel seca de los pacientes atópicos para unirse al agua se encuentra reducida. La pérdida transepidérmica de agua en los individuos atópicos, medida con un Evaporimeter Ep1, es superior en la piel seca respecto a la piel clínicamente normal. Utilizando un corneómetro CM420 se objetiva una disminución del contenido de agua en la piel seca del atópico. Los estudios con microscopía electrónica cuantitativa muestran cuerpos lamelares con un volumen relativo aumentado en las zonas de piel seca. En estas zonas los corneocitos tienden a descamarse en forma de agregados celulares y no de células individuales. Los corneocitos contienen una menor cantidad de aminoácidos solubles en agua. Estos aminoácidos son importantes en la capacidad de retención de agua del estrato córneo.

Los análisis cromatográficos sugieren la existencia de una reducción de lípidos extraíbles del estrato córneo en los pacientes con dermatitis atópica (45). Aunque el número de capas celulares del estrato córneo en la xerosis atópica (21 ± 4) es sustancialmente superior que en los controles (15 ± 1), el tiempo de recambio celular (7 ± 2 días) era apreciablemente más corto que en los controles (14 ± 2 días). El tamaño de los corneocitos de la piel hiperproliferada de los pacientes con xerosis atópica es inferior al de los pacientes control. El estudio histopatológico revela una epidermis acantósica, un infiltrado mononuclear perivascular moderado e *incontinencia pigmenti*. La xerosis atópica o la piel seca de los pacientes con dermatitis atópica muestra defectos funcionales del estrato córneo, que quizá podrían ser reflejo de un incremento de la proliferación epidérmica.

Algunos autores consideran la xerosis atópica como un estado de dermatitis oculto no suficientemente intenso como para detectarse como eccema, clínica o histológicamente (46). Estas alteraciones de



Fig. 3 La piel seca se define como una condición clínica caracterizada por piel áspera y finamente descamativa, localizada en zonas de piel no inflamada. Esta característica es típica de la piel de los pacientes con dermatitis atópica. Se considera que esta piel muestra cambios histológicos mínimos de eccema.

la función barrera en la piel seca del paciente atópico hacen que sea más sensible frente a cualquier irritante.

Las ceramidas del estrato córneo pueden clasificarse en seis clases, según su diferente polaridad. La menos polar, la ceramida 1 (acilceramida), posee un omega-hidroxiácido graso de 30-34 carbonos unido a la esfingosina a través de un enlace amida. El ácido linoleico esterifica el 80% de los residuos omega-OH, dando lugar a un acilácido de 48-50 carbonos. Esta situación en el espacio intercorneocitario es única y supone que el hidroxiácido es lo suficientemente largo para situarse a través de la región hidrofóbica de la unidad de membrana, permitiendo al ácido linoleico extenderse en una bicapa adyacente. La estructura de la acilceramida es clave en la formación de la barrera epidérmica y podría explicar la piel seca característica del síndrome de la carencia de ácidos grasos esenciales descrita por Burr y Burr (47). La ceramida 1 representa el 7.5% del total de las ceramidas. De hecho, el ácido linoleico se ha demostrado capaz de restaurar la función barrera en los animales con un síndrome de carencia de ácidos grasos, incluso cuando la síntesis de prostaglandinas está inhibida (48).

El ácido graso unido por un enlace amida a la ceramida 2 no es hidroxilado. Esta ceramida supone el 42% de todas las ceramidas en el cerdo y el 21% en el hombre. La ceramida 3 (10-13%) se diferencia de la ceramida 2 por su larga cadena, es una fitoesfingosina. Los ácidos grasos unidos por un enlace amida a las ceramidas 4, 5 y 6 son alfa-hidroxilados, difiriendo en la longitud de sus cadenas y en la naturaleza de sus bases (esfingosina, esfinganina, fitoesfingosina).

Según Elias, una adecuada mezcla de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres es el mejor sistema para conseguir el mantenimiento de la función barrera epidérmica. La detección de acilceramidas ricas en ácido linoleico en el estrato córneo debe considerarse como expresión de una diferenciación epidérmica adecuada. Los lípidos del estrato córneo están implicados de forma determinante en la permeabilidad al agua de la epidermis a través de la formación de estructuras lamelares (49). La correcta función barrera es condición imprescindible para la correcta homeostasis epidérmica.

De hecho, las alteraciones de la barrera cutánea epidérmica influyen en la regulación de la síntesis epidérmica del ADN (50). Los estudios por autorradiografía mostraban un incremento de la síntesis

del ADN tras el tratamiento de la piel con un fuerte disolvente lipídico como es la acetona. Estos hallazgos sugieren con fuerza que la función de barrera cutánea es un factor capaz de regular la síntesis epidérmica del ADN, y deben ser tenidos en cuenta en fisiopatología del eccema atópico y también de contacto irritativo.

Shäfer y Kragballe (51) intentaron demostrar el origen de la piel seca y del prurito del atópico basándose, exclusivamente, en un defecto de los lípidos cutáneos. Según sus experimentos, el contenido de fosfolípidos epidérmicos del atópico es por lo menos el doble que el de la piel normal. La actividad de la fosfolipasa A2 se hallaría muy aumentada. De ello se derivarían alteraciones en la formación de los ácidos grasos epidérmicos, con la consecuente alteración de la función barrera de la córnea y el aumento de la pérdida transepitérmica de agua. En efecto, en la piel del atópico, sana o enferma, se observaban elevadas concentraciones de fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina, mientras que el ácido araquidónico estaba disminuido. En las zonas de piel enferma los ácidos grasos monosaturados y el ácido araquidónico libre se encontraban aumentados, mientras que los ácidos grasos n-6 y los saturados de cadena larga disminuían. Todo ello sugería una fuerte actividad de la fosfolipasa 2.

Imokawa y cols (52), en un intento de valorar la cantidad de ceramidas por unidad de masa de estrato córneo en la dermatitis atópica, estudiaban el estrato córneo obtenido del brazo por despegamiento con resina de cianocrilato y midieron, en una extracción de hexano-etanol, los lípidos del estrato córneo. Las ceramidas eran cuantificadas con cromatografía en capa fina. En la dermatitis atópica (n=32-35) existía una reducción marcada de la cantidad de las ceramidas en la piel enferma, si se comparaba con la piel de individuos sanos de la misma edad. La piel no lesionada también mostraba una disminución similar y significativa de las ceramidas. La ceramida 1 era la que más significativamente se reducía, tanto en piel lesional como sana. Estos hallazgos sugieren que una insuficiencia en ceramidas en el estrato córneo es un factor etiológico de la piel seca del atópico (53).

Murata y cols (54,55) sugirieron que la expresión anormal de la esfingomielin-acilasa podría ser la responsable de este déficit de ceramidas. La piel con eccema atópico muestra una elevada expresión de esfingomielin-deacilasa. El potencial papel de esta enzima en la

dermatitis atópica se ha sugerido por su deletéreo efecto sobre las funciones del estrato córneo, como es la función de permeabilidad de barrera, debido a la interrupción de biosíntesis de las ceramidas. Sin embargo, autores como Elias, que ahora asumen este defecto quizá como válido, consideraron inicialmente que estos hallazgos eran un artefacto, pues *Staphylococcus aureus*, presente habitualmente en la piel del atópico, podría ser responsable de una anormal expresión de esta enzima.

Todos estos hallazgos apoyan el papel etiopatogénico de los trastornos de los lípidos córneos en la génesis de la dermatitis atópica. El perfil lipídico podría, según algunos expertos, constituirse en un marcador de la enfermedad.

La investigación más reciente continúa profundizando en el papel de las omega-hidroxiceramidas en la constitución del envoltorio lipídico del corneocito y su importancia en la función barrera normal. Las omega-hidroxiceramidas se generan por un proceso dependiente de la P-450 en los queratinocitos. Los experimentos de Behne y cols. (56) aportan la evidencia de la importancia de las omega-hidroxiceramidas en las funciones de permeabilidad epidérmica y sugieren que las acil-ceramidas y/o el envoltorio lipídico corneocitario son imprescindibles en la homeostasis de la barrera. De hecho, el estrato córneo requiere al parecer, para una correcta homeostasis, una mezcla adecuada de colesterol ~ 20%, de omega-hidroxiceramidas ~ 40% y de ácidos grasos libres ~ 20% (linoleato).

El ácido graso esencial ácido linoleico, incorporado a esta omega-hidroxiceramida se obtiene necesariamente de la dieta, pues es un tipo de ácido graso que somos incapaces de sintetizar. Se desconoce cómo el ácido linoleico alcanza la epidermis. Según Holleran (comunicación personal) se obtendría de un pool interno. Nosotros pudimos llevar a cabo un ensayo piloto doble ciego controlado por placebo que permitió observar que la ingesta de 3 g día de ácido linoleico mejoraba significativamente tanto los parámetros clínicos como patológicos del eccema atópico grave (57). El mecanismo directo por el cual el aporte exógeno tópico u oral de ácido linoleico intervendría en la mejoría del eccema y de las características de la piel del atópico es desconocido, aunque se podría especular con la reconstitución de la homeostasis epidérmica a través de la restructuración de la función barrera.

Dermatitis Atópica

DERMATITIS ATÓPICA. PRURITO

La patofisiología del prurito en la dermatitis atópica aún hoy es muy poco conocida. Es probable que se deba a un mecanismo periférico en el que intervienen uno o más mediadores inflamatorios que actuarían como agentes pruritogénicos sobre las terminaciones nerviosas libres de las fibras C de la piel.

El papel patogénico de la histamina en la génesis del prurito de la dermatitis atópica ha sido ampliamente debatido. Los argumentos que apoyan el papel de la histamina como el principal agente pruritígeno en la dermatitis atópica son los elevados niveles de histamina, tanto en la piel como en el plasma del paciente atópico, el incremento del número de mastocitos en las placas liquenificadas de eccema y el incremento de la liberación de histamina por el basófilo en los pacientes con dermatitis atópica. Sin embargo, Lindskov y cols (58), por ejemplo, concluyeron que la histamina no juega un papel significativo en la patofisiología de la dermatitis atópica. Estos autores estudiaron el probable incremento de la liberación de la histamina en los pacientes con dermatitis atópica, sin enfermedad respiratoria, midiendo la excreción urinaria del principal metabolito de la histamina, el ácido 1,4-metilimidazolacético en 23 pacientes atópicos y en 23 controles. Sólo en 1/3 de los pacientes la excreción del metabolito fue superior en el grupo de atópicos respecto al grupo control, no correlacionándose los valores ni con la intensidad del eccema ni con los niveles de IgE.

Por otro lado, existen fuertes argumentos en contra de la histamina como un agente pruritígeno en el eccema atópico. Cuando la histamina se inyecta intradérmicamente, se induce un habón y un eritema junto con prurito, pero la dosis requerida para inducir habón es inferior que la requerida para inducir prurito y, además, el habón no es una característica de dermatitis atópica. La inyección intradérmica repetida de histamina induce taquifilaxis. Finalmente, distintos ensayos clínicos controlados revelan que el efecto antipruriginoso de los antihistamínicos no es superior al efecto inducido por el placebo. Por ejemplo, Wahlgren y cols. (59) realizaron un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y cruzado para comprobar el efecto de los antihistamínicos sedantes y no sedantes en 25 pacientes adultos con dermatitis atópica. El efecto antipruriginoso de tres días de

tratamiento con anti-H1 no sedantes como la terfenadina (60 mg) y con antihistamínicos sedantes, clemastina (2 mg) no difería de la encontrada con placebo.

Se han investigado muchos otros mediadores de la inflamación como inductores de prurito en los humanos. Estos incluyen varios péptidos, proteasas, neuropéptidos, endorfinas, serotonina, eicosanoides, acetilcolina, proteínas derivadas del eosinófilo y ciertas citocinas. Algunas de estas sustancias son capaces de inducir prurito, pero algunas actúan como liberadores de histamina, descalificándose como mediadores del prurito en la dermatitis atópica. Se puede concluir que el agente periférico pruritogénico de la dermatitis atópica está por identificar.

El prurito que caracteriza la dermatitis atópica juega un papel crucial en su exacerbación a través de la inducción del rascamiento, que contribuye a alterar más la función barrera del estrato córneo para facilitar así la permeación de varios alérgenos. La percepción de una corriente de 5 Hz emitida desde un Neurometer (Neutron, Inc) permite cuantificar la transmisión sensorial a través de las fibras C, llevando así la sensación de prurito a la piel. Se ha estudiado la influencia del rascamiento en las modificaciones de la función barrera del estrato córneo, empleando conjuntamente las determinaciones biofísicas de la pérdida transepidérmica de agua y del estado de hidratación de la superficie cutánea. Los pacientes con dermatitis atópica activa, o aquellos que tienen una historia de dermatitis atópica, mostraban una función barrera disminuida y una percepción de una corriente baja en la mejilla y la superficie volar del antebrazo, respecto a los individuos sanos, indicando la existencia de una piel más susceptible. Además, se ha evaluado la correlación entre la percepción de una corriente y la susceptibilidad a mediadores químicos, como la histamina tópica aplicada tras la alteración del estrato córneo, empleando uno de estos tres métodos, la retirada del sebo superficial, el rascamiento con una aguja, y el despegamiento con cinta adhesiva. Sólo el rascamiento con la aguja disminuía la percepción de una corriente e inducía hipersensibilidad tópica a la histamina, aunque con este proceso no se incrementaba la pérdida transepidérmica de agua (60).

Nosotros pensamos que el rascamiento induce lesiones, así como fisuras en el estrato córneo, perturbando ostensiblemente la fun-

Dermatitis Atópica

ción barrera y disminuyendo el umbral frente a diferentes estímulos pruriginosos ambientales.

ECCEMA ATÓPICO, INMUNOLOGÍA E INMUNOPATOLOGÍA

La dermatitis atópica es una de las manifestaciones del síndrome atopia, que también incluye enfermedades como la rinoconjuntivitis alérgica y el asma alérgico. En general puede definirse como una tendencia a aumentar inapropiadamente una respuesta mediada por la IgE frente a alérgenos ambientales. Queda por resolver la cuestión acerca de los factores que determinan qué órgano es el afecto y la patogenia implicada. Se han implicado las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y de tipo IV, pudiendo el mismo antígeno dar lugar a uno u otro tipo de reacción. No obstante, el eccema atópico no puede ser entendido simplemente como el resultado de una inmunidad celular defectuosa.

El eccema atópico es el resultado de la activación de los linfocitos T, de los macrófagos y de las células presentadoras de antígeno, de los eosinófilos, de los mastocitos y de los queratinocitos, dando lugar a la producción de citocinas inflamatorias y de múltiples mediadores.

Las células presentadoras de antígeno implicadas son células de Langerhans en estado alterado del desarrollo que son hiperestimuladas frente a células T autorreactivas. El tratamiento con ciclosporina A, por ejemplo, reduce la actividad autoestimuladora de estas células presentadoras de antígeno.

Los estudios inmunofenotípicos demuestran la activación de los linfocitos T y también de las células dendríticas. La observación del depósito de moléculas de IgE en la membrana de las células de Langerhans indica el atrapamiento de esta inmunoglobulina en los complejos con alérgenos, su procesamiento y su posterior presentación a las células T específicas de antígeno. Hallazgos recientes acerca de la regulación anormal de la síntesis de la IgE en los pacientes atópicos, apuntan hacia una expansión preferencial de linfocitos Th2 que da lugar a elevados niveles de IL-4, IL-5 e IL-10 y a bajos niveles de IFN-gamma. La IL-4 lleva a un incremento de la producción de IgE específica de alérgeno por el linfocito B y la IL-5 es responsable de

la quemoatracción de los eosinófilos. La disregulación de la IgE en la atopia y la identificación de una secreción anormal de interleucinas se constituyen en una de las características principales de la inmunopatogenia de la atopia (61). Algunos autores sugieren que las fases crónicas del eccema atópico se caracterizan por la inversión del balance de citocinas, observándose la influencia de los linfocitos Th1 productores de IFN-gamma. Los macrófagos y el incremento local de la producción de IL-12 serían los responsables de este cambio. Otros autores apoyan principalmente el papel de los linfocitos Th0 y de los queratinocitos en el mantenimiento de las fases más crónicas del eccema atópico.

Las quemocinas producidas en las lesiones de atopia son las derivadas de los linfocitos T de tipo adyuvante 2, caracterizados por la presencia de receptores de las quemocinas que preferencialmente quemoatraen hacia el tejido. Como consecuencia de esta respuesta de tipo II se observan elevados niveles de IgE. La presencia de receptores de la IgE sobre las células de Langerhans y en otras células dendríticas presentadoras de antígenos en la piel de los enfermos con eccema atópico, se constituye como una molécula de unión al alérgeno sobre las células dendríticas, permitiendo aumentar la presentación de alérgenos/autoantígenos a las células T. La expresión aumentada de GM-CSF favorece el incremento del número y de la actividad en las lesiones de las células presentadoras de antígeno llevando a la activación de las células T y a la inflamación.

En cualquier caso, el eccema atópico agudo y crónico muestra un infiltrado inflamatorio dérmico constituido por linfocitos T, monocitos y macrófagos (62,63). El eccema atópico crónico se asocia a un depósito dérmico de proteína mayor básica del eosinófilo (64).

Seguidamente procederemos a describir los diferentes tipos celulares implicados en la génesis del eccema atópico. Se presenta cada tipo celular en relación con las citocinas y quemocinas que tienen algún papel en la génesis del eccema atópico.

Tipos celulares implicados

Linfocitos T

En los infiltrados inflamatorios de las lesiones de eccema atópico, la proporción de linfocitos CD4 inductores-adyuvantes en relación a

los linfocitos CD8 citotóxicos-supresores, está aumentada y es cuatro veces superior al eccema por contacto alérgico.

Se ha descrito la disminución del número de linfocitos T de sangre periférica con receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas G. Los linfocitos T afectados son de actividad supresora, y su disminución se correlaciona significativamente con el aumento de los niveles de IgE. La alteración esta presente desde el nacimiento, habiéndose observado ya en los recién nacidos que posteriormente desarrollan dermatitis atópica. No se observa actividad supresora inducida por una lectina o la concavalina A. La actividad de las células *natural killer* está también deprimida en el eccema atópico de forma proporcional a su intensidad. Modelos patológicos como el síndrome de Wiskott-Aldrich (65), déficit inmunitario que se caracteriza por un eccema que satisface los criterios diagnósticos de la dermatitis atópica, permiten aportar argumentos sólidos en favor del papel etiológico del déficit linfocitario T en la génesis de las lesiones. De hecho, se ha observado que tras un injerto de médula ósea alogénica y tras la reconstitución de las funciones inmunohematológicas se corrige la tendencia a las infecciones, la dermatitis de tipo eccema y la xerosis cutánea característica de la atopia.

Desde que Romagnani y cols. (66) identificaron dos subpoblaciones de linfocitos T capaces de dar lugar a diferentes patrones de citocinas se han realizado una gran cantidad de estudios humanos y murinos. El eccema atópico se caracterizaría, principal y predominantemente, por una respuesta de linfocitos T adyuvantes de tipo 2 (Th2).

Estudios *in vitro* han demostrado el desarrollo clonal predominante de los linfocitos Th2, tanto en el eccema atópico como en el asma (67,68). Las principales citocinas liberadas por los linfocitos Th2 son la IL-4,-5,-10,-13, el GM-CSF y el TNF-alfa, pero no el interferón (IFN)-gamma ni la IL-2.

La IL-4 también denominada "factor estimulante de las células B" es una interleucina pleiotrópica producida por las células T y por los mastocitos (69,70). La IL-4 ejerce múltiples efectos biológicos sobre las células B, las células T, los monocitos, las células endoteliales y los fibroblastos. La IL-4 induce la producción de IgG1 y de IgE por los linfocitos B de ratón, y daría lugar a la secreción de IgG4 y de IgE por los linfocitos B humanos constituyentes del eccema ató-

Algunos investigadores postulan que la respuesta linfocitaria de tipo Th2 de las fases iniciales pasa a ser de tipo Th1 en el eccema inducido por epicutáneas empleando ácaros del polvo. Sin embargo, estos hallazgos son controvertidos. Por ejemplo, Grewe y cols. (79) observaron con reacción de cadena de polimerasa en fase reversa (RT-PCR) para la IL-4, -2 e IFN-gamma un predominio del ARNm de la IL-4 a las 24 horas y un predominio del ARNm del IFN-gamma y de la IL-2 a las 48 horas. Otros investigadores, Yamada y cols. 11 utilizando también RT-PCR para la IL-4, -5 e IFN-gamma así como, tinciones de inmunohistoquímica con anti-IL-4 observaron a las 2, 6, 12, 24 y 48 horas un perfil de citocinas de tipo Th2, con un predominio de la expresión del ARNm de la IL-4 en las fases más precoces, un predominio en la expresión del ARNm de la IL-5 a las 24 y 48 horas y con la ausencia de la expresión del IFN-gamma en cualquier momento del estudio. El patrón de respuesta bifásica propuesta por algunos autores podría estar inducida por la IL-12, aunque los trabajos al respecto también son contradictorios.

Otras investigaciones, sin embargo, postulan que en las fases más crónicas del eccema atópico estarían implicadas las citocinas y las quemocinas liberadas por los linfocitos Th0 y por los queratinocitos (i.e. IL-10 y GM-CSF). Romagnani, incluso, ha intentado explicar los trabajos que detectan IFN-gamma por el papel que ciertas bacterias podrían tener en el mantenimiento del eccema, correspondiendo esta respuesta a la propia de una infección.

Células Presentadoras de Antígeno

Numerosas células aptas para la presentación de los antígenos también participan en la constitución de los infiltrados cutáneos (80,81). Una fuerte proporción de células, un 20%, expresa la IgE en su superficie. El 80% de las células IgE positivas son HLA-DR positivas, el 35% son células de Langerhans y el 30% son células dendríticas de origen ganglionar. Bruynzeel-Koomen y cols. (82) describieron la presencia de receptores Fc para la IgE en las células de Langerhans, de los pacientes con dermatitis atópica. Los estudios de inhibición para estudiar la unión de la IgE a la célula de Langerhans epidérmica, tras una disolución ácida y utilizando el anticuerpo OKT6, mostraban una expresión asociada del antígeno CD1 del receptor Fc para la IgE. Bieber y cols. (83) demostraron que la expresi-

ción del receptor de la IgE y/o la unión de las moléculas de IgE a las células de Langerhans en la dermatitis atópica se controla por mediadores epidérmicos y por mediadores del infiltrado inflamatorio.

Algunos investigadores, i.e. Bieber, han propuesto recientemente subdividir la dermatitis atópica en dos formas distintas: la forma extrínseca (70%), que se produce en el contexto de una sensibilización frente a alérgenos ambientales y la forma intrínseca (30%), que ocurriría en ausencia de cualquier antecedente de atopia típico. Se recupera así el antiguo concepto de la dermatitis atópica como un eccema de origen endógeno. La forma extrínseca de dermatitis atópica la presentarían pacientes con historia clínica familiar de atopia, IgE superior a 300 UI y RAST, *prick* y epicutáneas frente a aeroalérgenos positivos. Mientras que las formas intrínsecas no tendrían historia familiar de atopia, los niveles de IgE serían normales y el RAST, *prick* y las epicutáneas serían negativos. La patofisiología de la forma intrínseca es desconocida, habiéndose realizado sin embargo grandes progresos en la comprensión de la forma extrínseca.

Las células presentadoras de antígeno que expresan uno o más receptores de la IgE juegan un papel primordial. Mientras en la piel normal las células de Langerhans expresan bajos niveles de la variante trimérica del receptor de alta afinidad para la IgE (FcepsilonRI), en la piel inflamada de los pacientes con eccema atópico se observan células de Langerhans y células epidérmicas dendríticas inflamatorias (IDEC) con una elevada expresión de FcepsilonRI y FcepsilonRII/CD23. Los progresos recientes en la regulación de la expresión del FcepsilonRI sobre las células presentadoras de antígeno muestran nuevos aspectos que apoyan el papel crucial en el inicio y en la modulación de la inflamación alérgica. Finalmente, cabe destacar que estas células han demostrado ser una buena diana terapéutica de fármacos clásicos, como los glucocorticoides, y de nuevos compuestos inmunomoduladores, como el tacrolimus tópico o la ascomicina.

Macrófagos

Las células derivadas de los monocitos son productores potentes de una amplia gama de mediadores que son capaces de influir en la inflamación local y de jugar un papel en la cronicidad de la dermatitis atópica. Además, están implicados directamente en el daño ti-

pico. La IL-5 actuaría en el eccema atópico promoviendo la diferenciación, la adhesión endotelial vascular y la supervivencia de los eosinófilos, e incrementaría también la liberación de histamina por los basófilos (71). La IL-10 es producida por los linfocitos T y B, por los monocitos y por los queratinocitos. La IL-10 es inmunosupresora a través de la inhibición de las citocinas producidas por los linfocitos Th1 (72-74). Estudios *in vitro* demuestran que la IL-10 es una de las citocinas predominante en el eccema atópico crónico (75). El IFN-gamma inhibe la síntesis de IgE, así como la proliferación de los linfocitos Th2 (76,77).

Hamid y cols (78) estudiaron la expresión tisular del ARNm de la IL-4, 5 y del IFN-gamma en el eccema atópico. Las fases iniciales se caracterizaban por un predominio de la expresión de la IL-4, y el mantenimiento de la inflamación crónica se asociaba a la expresión de la IL-5 y a una infiltración eosinófila.

Nuestro equipo estudió la expresión tisular del ARNm de la IL-4,-5,-10 y del IFN-gamma en el eccema atópico agudo y crónico empleando hibridación *in situ*. El eccema atópico agudo inducido por la aplicación de epicutáneas con aeroalergenos mostraba, en las biopsias tomadas a las 48 horas, la expresión positiva del ARNm de la IL-4 (Fig.4) y de la IL-5 (Fig.5) siendo la expresión de IFN-gamma negativa (Fig.6). Sin embargo, las muestras cutáneas de eccema atópico crónico y liquenificado mostraban la expresión muy positiva de IL-10 (Fig.2), tanto por los linfocitos como por los queratinocitos y la negativa expresión del IFN-gamma (Fig 7) (7).

Fig. 4 Nuestro equipo estudió la expresión tisular del ARNm de la IL-4,-5,-10 y del IFN-gamma en el eccema atópico agudo y crónico empleando hibridación *in situ*. El eccema atópico agudo inducido por la aplicación de epicutáneas con aeroalergenos mostraba, en las biopsias estudiadas y tomadas a las 48 horas, la expresión linfocitaria del infiltrado dérmico positiva del ARNm de la IL-4. De izquierda a derecha el mismo corte histológico procesado simultáneamente sin sonda y con sonda para mRNA de IL-4.

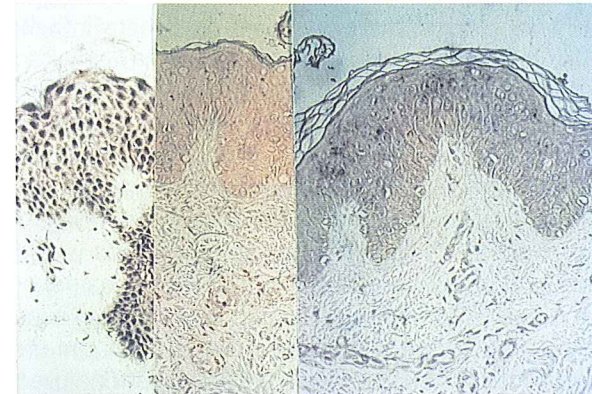
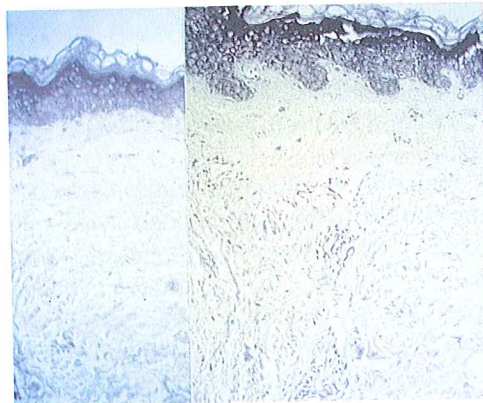


Fig. 5 Expresión por hibridación *in situ* del ARNm de la IL-5 por los linfocitos del infiltrado inflamatorio de la dermatitis inducida por una epicutánea con aeroalergenos a las 48 horas. De la misma muestra tres cortes de izquierda a derecha la misma sección simultáneamente procesada con Poly dT control interno positivo (muestra todo el ARNm), sin sonda y con sonda para ARNm de IL-5.

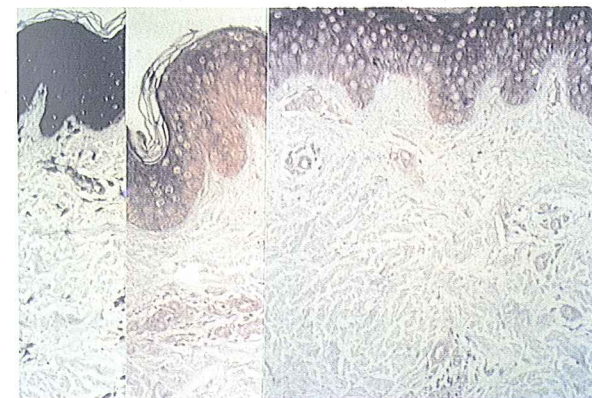


Fig. 6 Expresión de IFN-gamma negativa en la epicutánea inducida por aeroalergenos a las 48 horas empleando hibridación *in situ*. De izquierda a derecha la misma sección procesada simultáneamente con polyDt, sin sonda y con sonda.

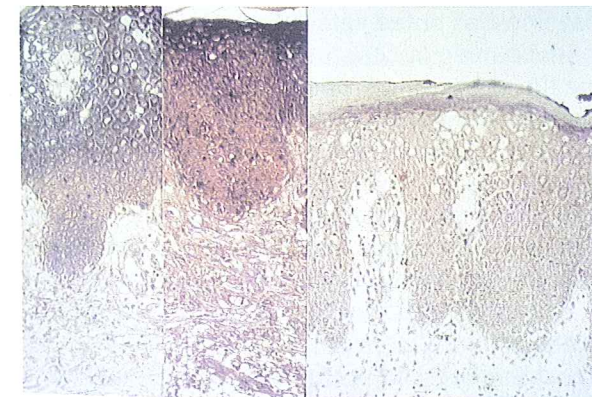


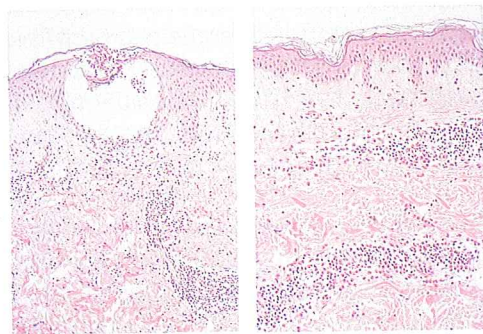
Fig. 7 Sin embargo, las muestras cutáneas procedentes del eccema atópico crónico y liquenificado mostraban la expresión muy positiva de la IL-10 (Fig.2), tanto por los linfocitos como en los queratinocitos y la negativa expresión del IFN-gamma. Expresión negativa por hibridación *in situ* de IFN-gamma en el eccema atópico crónico. De izquierda a derecha la misma sección procesada con PolyDt (control interno positivo), sin sonda y con sonda.

sular a través de la producción de numerosos compuestos tóxicos, como los radicales libres del oxígeno y las enzimas proteolíticas. El importante papel de los macrófagos activados en la inflamación cutánea crónica puede demostrarse en modelos murinos animales. La eliminación de los macrófagos activados de la piel crónicamente inflamada da lugar a la resolución completa de la inflamación, tanto histológica como clínica. El papel exacto que los macrófagos y las células relacionadas con los macrófagos juegan en la patología de la dermatitis atópica, y su valor como diana terapéutica potencial ha sido también investigado (84).

Eosinófilos

Las características histológicas de la piel enferma en la dermatitis atópica consisten en linfocitos perivasculares, monocitos, espongirosis de los queratinocitos en las lesiones agudas y eosinófilos (Fig.8). Mientras la presencia de los eosinófilos varía según la actividad de la enfermedad y la cronicidad de la lesión, el depósito de las proteínas granulares del eosinófilo es frecuente (85,86).

Fig. 8. Izquierda, muestra la histología de un eccema inducido por sulfato de níquel y la derecha la histología de un eccema inducido por aeroalergenos. La única diferencia significativa entre ambas reacciones eccematosas es la presencia de eosinófilos, mucho más abundante en el eccema inducido por una proteína soluble, *Dermatophagoides pteronissimus*.



La proteína catiónica del eosinófilo ha sido estudiada por distintos grupos (87,88) en la dermatitis atópica y se considera como un marcador útil de inflamación eosinófila. Además de los depósitos tisulares de proteína catiónica del eosinófilo (y otras proteínas granulares eosinófilas), los niveles de proteína catiónica del eosinófilo se correlacionan con el número de eosinófilos circulantes. A pesar de que la infiltración eosinófila de la piel enferma puede ser escasa, los

eosinófilos parecen jugar un importante papel en la dermatitis atópica. La eosinofilia de la sangre periférica, conjuntamente con los niveles séricos de proteína catiónica del eosinófilo, se correlacionan con la intensidad clínica de la enfermedad.

La IL-5, citocina selectiva de los eosinófilos, es un fuerte modulador de la respuesta migratoria de los mismos en donantes sanos. El incremento de la respuesta migratoria de los eosinófilos en los pacientes con dermatitis atópica ante distintas quemotaxinas, *in vivo*, se debe primordialmente a la IL-5.

Trabajos recientes de Yawalkar y cols (89) mostraban un incremento de inmunorreactividad de la eotaxina en la piel lesional atópica. Se muestra una regulación al alza de la expresión del receptor de la eotaxina (CCR3) que se expresa preferencialmente sobre los eosinófilos y sobre los linfocitos Th2. Se concluye que el incremento local de la producción de eotaxina lleva al reclutamiento de eosinófilos, así como de linfocitos T. Por medio de la interacción de la eotaxina y el CCR3 sobre los eosinófilos y los linfocitos T en el tejido inflamado, la dermatitis atópica puede iniciarse y mantenerse.

El eosinófilo puede ser reclutado por otras quemocinas, como RANTES, especialmente en las fases precoces del eccema, mientras que en las lesiones más crónicas intervendría la eotaxina y el MCP4. Así mismo, el eosinófilo expresa integrinas capaces de unirse a VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina. La IL-4 y -13 inducen la expresión de VCAM facilitando la permeación de los eosinófilos en el eccema atópico y no de los polimorfonúcleares que no expresan VCAM-1. Los eosinófilos dominan en las fases crónicas del eccema atópico, como también dominan la IL-5, el GM-CSF y la IL-10.

Los eosinófilos se constituyen como diana terapéutica y, en un intento de bloquear su acción patogénica en las enfermedades alérgicas, se ha creado un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, que en una sola dosis es capaz de disminuir el nivel de eosinófilos circulantes durante más de 16 semanas y del esputo durante 4 semanas (90).

Queratinocitos

El papel de los queratinocitos en el eccema atópico se ha estudiado desde dos puntos de vista. El primero se refiere a la producción de citocinas y de quemocinas por los queratinocitos y se refiere a sus implicaciones, tanto como células presentadoras de anti-

geno, como células implicadas en el mantenimiento crónico del eccema atópico. El segundo aspecto se refiere a los mecanismos capaces de inducir apoptosis queratinocitaria y espongiosis epidérmica en los eccemas.

Los queratinocitos participan activamente en las respuestas inflamatorias cutáneas a través de la elaboración de diferentes quemoquinas. El grupo de Gianetti y de Girolomoni (91,92), han investigado la capacidad de la IL-4, del IFN-gamma y del TNF-alfa para modular la expresión de las quemoquinas en los cultivos queratinocitarios de pacientes y de individuos sanos, así como la expresión de las quemoquinas *in situ*. Los cultivos de queratinocitos fueron creados a partir de piel de aspecto sano de pacientes adultos con dermatitis atópica (n=4), de psoriasis vulgar (n=4) y de sujetos sanos (n=4). Se evaluó la producción del ARNm y de los niveles proteicos de proteína quemoquinética del monocito (MCP-1), RANTES, IL-8 e IP-10 con ensayos de protección de Rnasa y ELISA respectivamente. La expresión de las mismas quemoquinas fue estudiada en la piel lesional crónica por inmunohistoquímica, o bien por hibridación *in situ*. Sólo el ARNm de la IL-8 fue detectada en los queratinocitos no estimulados. El MCP-1 y el IP-10 fueron potencialmente inducidos por el IFN-gamma, mientras que IL-8 y RANTES se regulaban preferencialmente al alza por el TNF-alfa y en menor grado por el IFN-gamma. IL-4 inducía débilmente IP-10, RANTES e IL-8, y no MCP-1. Los queratinocitos procedentes de piel con dermatitis atópica respondían invariablemente con una expresión significativamente precoz y elevada de RANTES. Sin embargo, los queratinocitos psoriásicos mostraban niveles mucho más elevados tanto de IL-8 constitutiva como inducida, y una inducción superior y fuerte de MCP-1 y de IP-10. Los queratinocitos con ARNm positivo para RANTES y MCP-1 se detectaban en las capas más basales de las lesiones del eccema atópico y de la psoriasis. IP-10 e IL-8 se encontraban constitutivamente reguladas al alza en la epidermis psoriásica, pero no en las lesiones de dermatitis atópica. Los queratinocitos de la dermatitis atópica y de la psoriasis muestran un perfil de producción de citocinas intrínseco anormal y diferente que favorece el reclutamiento de distintas subpoblaciones leucocitarias en la piel.

Las células T activadas infiltrantes de la piel en la dermatitis atópica y en el eccema de contacto son capaces de inducir apoptosis

Dermatitis Atópica

queratinocitaria. Empleando queratinocitos humanos primarios, linfocitos T CD45RO+, células T de tipo 1 y de tipo 2 CD4/CD8, ensayos de protección Rnasa, cocultivos de queratinocitos y de células T así como ensayos de apoptosis (tinción con anexina V, fragmentación del ADN, TUNEL), Akdis y cols. demostraron el patrón para activar las células T e inducir apoptosis queratinocitaria. El IFN-gamma liberado por las células T activadas regula al alza Fas en los queratinocitos. Los queratinocitos inician apoptosis inducida por el IFN-gamma cuando el número de receptores de Fas aumenta a aproximadamente 40.000 por queratinocito. El golpe letal se da a los queratinocitos a través del Fas-ligando expresado en la superficie de las células T capaces de invadir la epidermis y el ligando-Fas soluble liberado por las células T. La apoptosis queratinocitaria se demuestra *in situ* en las lesiones de piel eccematosa (dermatitis atópica) y en las epicutáneas (dermatitis atópica y eccema de contacto). Además, la exposición de la piel humana sana y de los equivalentes en piel cultivada frente a células T activadas demuestra que la apoptosis queratinocitaria causada por la infiltración cutánea de las células T es un hecho clave en la patogenia de la dermatitis eccematosa. En los mecanismos de inducción de la espongiosis, los mismos autores, han estudiado las modificaciones de la desmogleína, la desmocolina y la E-cadherina. Se ha observado la destrucción de la E-cadherina y la activación de las caspasas, quedando intactas la desmogleína y la desmocolina (93-95).

Monocitos

El monocito es la célula donde se han descrito las anomalías de los nucleótidos cíclicos en la atopia. Se caracterizan por la excesiva actividad de la fosfodiesterasa IV responsable del incremento del GMPcíclico y de los bajos niveles de AMPcíclico. Esta anomalía celular contribuye a incrementar la síntesis de IgE por las células B y la producción de IL-4 por las células T en la dermatitis atópica. La IgE y la producción de IL-4 puede reducirse *in vitro* empleando inhibidores de la fosfodiesterasa (96). El incremento de la fosfodiesterasa del AMPc en los monocitos de los pacientes atópicos también contribuye al incremento de la secreción de IL-10 y de PGE2. Tanto la IL-10 como la PGE2 derivada de los monocitos son capaces de inhibir la producción de IFN-gamma por las células T y de contribuir a

la disminución del IFN-gamma en los cultivos de monocitos circulantes de sangre periférica de los pacientes con dermatitis atópica. Los inhibidores de fosfodiesterasa se han mostrado capaces de reducir la expresión de IL-12 inducida por los superantígenos en las células T que expresan CLA en los pacientes con dermatitis atópica (97).

Mecanismo de respuesta inmunológica

Linfocitos Th2, respuesta sistémica

La mayoría de pacientes con dermatitis atópica muestran elevados niveles de eosinófilos circulantes y un incremento de los niveles séricos de IgE. Cerca del 80% de los niños con dermatitis atópica tienen eventualmente rinitis alérgica o bien asma, sugiriendo que ambos procesos tienen un vínculo común. Los niños con dermatitis atópica con frecuencia sufren de asma más severo que los niños asmáticos que no tienen dermatitis atópica. Debido a que los elevados niveles de IgE se asocian fuertemente con la prevalencia del asma, se pone la interesante cuestión de cómo la sensibilización de un alérgeno a través de la piel podría predisponer a sufrir enfermedad respiratoria más severa y más persistente como resultado de sus efectos en la respuesta alérgica sistémica. De hecho, cuando un ratón se sensibiliza por vía epicutánea con un antígeno proteico, se induce una dermatitis alérgica localizada, niveles séricos elevados de IgE, eosinofilia de las vías respiratorias y una hiperrespuesta a la metacolina, que sugieren que la exposición epicutánea a un antígeno en la dermatitis atópica puede facilitar el desarrollo de un asma alérgico (98). La activación sistémica de las células T en la dermatitis atópica se sugiere por la observación de que estos pacientes tienen un número incrementado de células T activadas y un incremento sérico de los niveles de L-selectina, un marcador de la activación leucocitaria que se correlaciona con la intensidad de la dermatitis atópica (99,100).

La respuesta elevada de IgE y la eosinofilia en la dermatitis atópica reflejan un incremento de la expresión de las citocinas Th2. Los monocitos periféricos circulantes de los pacientes con dermatitis atópica tienen una capacidad disminuida para producir IFN-gamma en respuesta a diferentes estímulos alérgicos y mitógenos. Existe

Dermatitis Atópica

una correlación inversa significativa entre la generación *in vitro* de IFN-gamma y las concentraciones de IgE sérica *in vivo* en la dermatitis atópica. Así mismo, un buen número de estudios demuestra un incremento de las células T específicas de alérgeno capaces de producir IL-4, IL-5 e IL-13 y muy poco IFN-gamma en la sangre periférica de los pacientes con dermatitis atópica. Los monocitos periféricos circulantes de los pacientes con dermatitis atópica producen anormales cantidades de factor inhibidor de la migración de los macrófagos, esencial para la activación de las células T y que se expresan primariamente en las células Th2 activadas. Los monocitos de sangre periférica de los pacientes con dermatitis atópica tienen además una menor incidencia de apoptosis espontánea y no responden a la apoptosis inducida por IL-4 tras su estimulación. Ello es muy diferente a la respuesta observada por los monocitos de los donantes sanos. El motivo de la inhibición de la apoptosis y la falta de respuesta a IL-4 sería el aumento de la producción de GM-CSF (101) por los monocitos circulantes de los pacientes con dermatitis atópica.

Globalmente, estas observaciones son importantes porque la IL-4 y la IL-13 son las únicas citocinas capaces de inducir la transcripción del exon *Cepsilon*, promoviendo el isotipo IgE. Ambas citocinas también inhiben la producción de citocinas Th1 y regulan al alza CD23 sobre los monocitos y las células B. En los fibroblastos, la IL-4 y la IL-13 estimulan RANTES, eotaxina y la proteína quimotáctica del monocito (MCP-1) (102). Ello contribuye a la infiltración local del eosinófilo y puede explicar porqué los eosinófilos aparecen sólo en la dermis. Porque las células T no expresan receptores para la IL-13, la IL-13 exógena no promueve la respuesta Th2 o suprime la diferenciación Th1 en los cultivos estimulados por alérgenos de la misma manera que IL-4. La IL-5 y el GM-CSF facilitan la diferenciación, la adhesión endotelial vascular y la supervivencia de los eosinófilos. Por el contrario, el IFN-gamma inhibe la síntesis de IgE, así como la proliferación de las células Th2 y la expresión del receptor de la IL-4 sobre las células T.

Afectación tisular

La localización de la enfermedad alérgica está determinada en parte por la ruta de sensibilización alérgica, por la expresión de las que-

mocinas tisulares, y por la compartimentación tisular de la respuesta inmune.

Los estudios con modelos animales han demostrado la heterogeneidad de la capacidad de las células T de memoria para migrar a los diferentes tejidos (103). La selección tisular del asentamiento ("homing") se regula por la interacción de receptores de asentamiento que se expresan de forma distinta sobre las células T con antígenos de superficie endotelial vascular. La molécula de adhesión celular que participa en el asentamiento de las células T en la piel se denomina "antígeno cutáneo linfocitario" ("cutaneous lymphocyte-associated antigen" o CLA). Es importante considerar que las células T capaces de migrar a la piel en las reacciones inducidas por alérgenos expresan significativamente niveles más elevados de CLA que las células T aisladas de las vías respiratorias de los sujetos asmáticos.

Estos datos sugieren que los pacientes con propensión a desarrollar eccema atópico a diferencia del asma dependen, en parte, de las diferencias observadas en la capacidad de asentamiento en la piel versus el pulmón. Los pacientes con dermatitis atópica tienen un subtipo expandido de células T CLA+ en su circulación. Santamaría Babi y cols. (104) analizaron la expresión del CLA de las células T circulantes en los pacientes con dermatitis atópica versus los pacientes asmáticos sensibilizados con ácaros del polvo. Cuando las células T CLA+ eran separadas de las células T CLA-, la respuesta proliferativa de las células T específica frente a los ácaros en los pacientes con dermatitis atópica sensibilizados a los ácaros del polvo se localizaba en las células T CLA+ (Fig.9). Sin embargo, los pacientes sensibilizados a los ácaros con asma tenían una respuesta proliferativa dependiente de los ácaros dependiente de las células T CLA-. De nuevo, el vínculo entre la expresión del CLA y las células T asociadas a la piel enferma en la dermatitis atópica se ha demostrado en células T CLA+ frescas en pacientes con dermatitis atópica, pero no en controles sanos, expresando la activación de HLA-DR y la producción espontánea de IL-4 pero no de IFN-gamma. Recientemente, Akdis y cols. (105,106) han demostrado también que las células T CLA+ en la dermatitis atópica expresan CD4 y CD8 y secretan espontáneamente IL-5 e IL-13, prolongando la supervivencia eosinófila e induciendo la síntesis de IgE. Aunque las células inflamatorias como los eosinófilos no tienen receptores tisulares específicos,

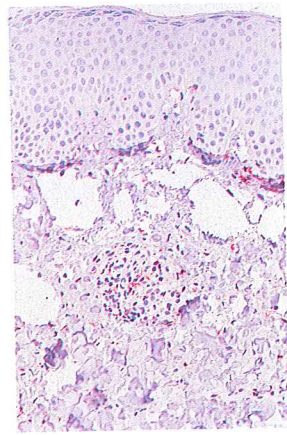


Fig.9 Expresión de las células CD3-CLA+ del infiltrado inflamatorio del eccema atópico crónico.

cos, estudios recientes indican que la expresión local de quemoquinas juega un importante papel en su localización en la inflamación. Además, se tiene que tener en cuenta una nueva quemoquina atrayente de las células T (CTAK/CCL27) que permite atraer las células T CLA+ hacia la piel.

De hecho, la identificación de los mecanismos que controlan la infiltración de las células T en la piel de la dermatitis atópica es un área de investigación muy activa. Estudios recientes han demostrado que la IL-16, es un quemoatrayente de las células T CD4+ que se expresa más en las lesiones de dermatitis atópica aguda que crónica (107). La quemoquina C-C, RANTES, MCP-4 y la eotaxina se han encontrado aumentadas en las lesiones de dermatitis atópica y contribuyen a la quemo taxis de los eosinófilos y de los linfocitos Th2 hacia la piel.

Estudios recientes, sugieren que el papel de CTACK/CCL27 en la atracción es preferencial de las células T CLA+ hacia la piel (108). El receptor de la quemoquina CCR3, detectado en los eosinófilos y en los linfocitos Th2 puede mediar la acción de la eotaxina, de RANTES y de MCP-4, habiéndose descrito aumentado en la piel lesional y no lesional de los pacientes con dermatitis atópica.

Inmunohistología de la piel

La piel de apariencia normal de los pacientes con dermatitis atópica contiene un débil infiltrado de células T perivascular. Las lesiones agudas papulosas cutáneas se caracterizan por edema intercelular (espongiosis) de la epidermis. Las células dendríticas presentadoras de antígeno (células de Langerhans y macrófagos) de la piel con dermatitis atópica lesional y no lesional muestran moléculas de IgE unidas a su superficie. Se observa con frecuencia un débil infiltrado inflamatorio consistente primariamente en linfocitos T. En la dermis de las lesiones agudas existe un infiltrado de células T perivenular con ocasionales monocito-macrófagos. El infiltrado linfocitario consiste predominantemente en células T de memoria activadas que expresan CD3, CD4 y CD45RO (sugiriendo un previo encuentro con el antígeno). Los eosinófilos, basófilos y neutrófilos se presentan raramente en la dermatitis atópica aguda. Los mastocitos se encuentran presentes en diferentes estadios de degranulación.

Las lesiones liquenificadas crónicas se caracterizan por una epidermis hiperplásica con elongación de la red de crestas, una hiperqueratosis prominente y una espongirosis mínima. Se observa también un incremento de IgE unida a la célula de Langerhans en la epidermis, y macrófagos que dominan el infiltrado celular mononuclear dérmico. El número de mastocitos está incrementado, pero están granulados. Existe también un incremento del número de eosinófilos, que acaban en una citólisis, con liberación del contenido proteico en la dermis de la piel lesional de la dermatitis atópica. La proteína básica mayor extracelular derivada del eosinófilo puede detectarse según un patrón fibrilar asociado con la distribución de las fibras elásticas en la dermis superior. Los eosinófilos pueden contribuir a la inflamación alérgica a través de la secreción de citocinas y de mediadores que aumentan la inflamación alérgica e inducen lesión tisular a través de la producción de especies intermedias del oxígeno y liberación de proteína granulocitaria tóxica. La proteína básica mayor del eosinófilo, la proteína catiónica del eosinófilo y la neurotoxina derivada del eosinófilo se encuentran elevadas en el suero del paciente con dermatitis atópica y se correlacionan con la intensidad de la enfermedad.

Citocinas en las lesiones de dermatitis atópica

Las citocinas Th2 y, en menor grado, las citocinas Th1 contribuyen en la patogenia de la inflamación cutánea en la dermatitis atópica. A diferencia de la piel de los sujetos sanos control, la piel no afecta de los pacientes con dermatitis atópica tiene un número incrementado de células que expresan el ARNm de IL-4 e IL-13, pero no de IL-5, IL-12 o IFN-gamma. Las lesiones agudas y crónicas, comparado con la piel normal o con la piel no afecta de los pacientes con dermatitis atópica, tienen cantidades significativamente superiores de células positivas para el ARNm de IL-4, IL-5 e IL-13. La dermatitis atópica aguda no contiene ni IFN-gamma ni IL-12. Las lesiones de dermatitis atópica crónica tienen significativamente menos células expresantes de IL-4 e IL-13 y aumenta el número de células que expresan el ARNm de IL-5, GM-CSF, IL-12 e IFN-gamma.

Debido a que la actividad de las citocinas depende de la expresión de sus receptores, es interesante saber que las lesiones agudas de dermatitis atópica contienen cantidades de células significativamente mayores que expresan el ARNm de la IL-4R-alfa, comparado con las

lesiones crónicas de dermatitis atópica o con la piel sana. Mientras que las lesiones crónicas de dermatitis atópica contienen significativamente más células que expresan el ARNm de IL-5R-alfa y de GM-CSFR-alfa comparado con las lesiones agudas de dermatitis atópica y piel sana.

Este patrón bifásico de activación de las células T se ha demostrado también en estudios con epicutáneas con alergenitos. Diferentes estudios demuestran que las clonas de células T obtenidas precozmente de las epicutáneas frente alergenitos secretan citocinas Th2, mientras que la mayoría de clonas de células T específicas de alergenitos derivadas de epicutáneas (más de 48 horas) muestran un perfil de tipo Th1 o Th0. El incremento del ARNm del IFN-gamma suele precederse de un pico de IL-12, que coincidiría con la infiltración de macrófagos y eosinófilos.

Distintos hechos apoyan el desarrollo durante las fases precoces del eccema atópico de linfocitos Th2 y suministran la oportunidad de intervenir terapéuticamente. Esto incluye el medio de citocinas en el que se desarrollan las células T, la propensión genética del huésped para producir citocinas Th2, los factores farmacológicos relacionados con la fosfodiesterasa IV, las señales coestimuladoras usadas durante la activación de las células T (i.e. expresión de CD86 sobre las células de Langerhans), el punto de penetración del antígeno y el tipo de célula presentadora de antígeno. La expresión del Fc epsilon RI de superficie por las células presentadoras de antígeno se correlaciona con los niveles séricos de IgE. Además, la IL-4 induce fuertemente la expresión citoplasmática de la cadena alfa del Fc epsilon RI en las células dendríticas y regula al alza la expresión de las estructuras de asentamiento cutáneo E-cadherina y CLA. Por el contrario, el IFN-gamma inhibe la expresión de Fc epsilon RI y de E-cadherina.

Aunque las células de Langerhans que expresan IgE están implicadas en la presentación de alergenitos que penetran en la dermatitis atópica a través de la ruta epicutánea, su papel en la presentación de antígenos absorbidos por la circulación sistémica aún está por determinar. En el caso de los alergenitos alimentarios ingeridos o de los aeroalergenitos que son inhalados y absorbidos hacia la circulación desde la mucosa respiratoria, las células presentadoras de antígeno pueden ser diferentes a las encontradas con antígenos ab-

sorbidos desde la superficie cutánea. Es interesante saber que la mayoría de macrófagos y de células dendríticas infiltrantes de la dermis en las lesiones de dermatitis atópica muestran IgE en su superficie (109). Los monocitos circulantes y las células dendríticas tienen receptores de baja afinidad y de alta-afinidad para la IgE. Estas observaciones sugieren que las células presentadoras de antígeno llenas de alergenitos tomados de la mucosa respiratoria o digestiva podían circular e infiltrar la piel atópica para activar las células T locales. En este escenario, los alergenitos procedentes de la circulación pueden provocar la degranulación de los mastocitos situados en las vénulas dérmicas y la liberación de citocinas Th2, que incrementarían la activación de las células Th2 por alergenitos presentados por los macrófagos dérmicos y por las células dendríticas. Dado que los alergenitos alimentarios e inhalados son capaces de expandir las células T CLA+ de asentamiento cutáneo de sangre periférica, es posible que se produzca la expansión local mucosa de las células T CLA+ y que estas células T acudan a la piel.

Mecanismos de cronificación del eccema atópico

La dermatitis atópica crónica está ligada a la supervivencia prolongada de los eosinófilos y de los monocitos-macrófagos en la piel atópica.

El incremento de la expresión de la IL-5 durante la transición de dermatitis atópica aguda a crónica juega un papel en la prolongación de la supervivencia y función del eosinófilo.

En la dermatitis atópica crónica se observa también un incremento de la expresión del GM-CSF. El GM-CSF juega un importante papel en el mantenimiento de la supervivencia y función de los monocitos, de las células de Langerhans y de los eosinófilos. El incremento de la producción de GM-CSF por los queratinocitos epidérmicos y por los macrófagos infiltrantes se ha observado en las lesiones de dermatitis atópica. Los sobrenadantes de los cultivos queratinocitarios procedentes de pacientes con dermatitis atópica inducen una respuesta proliferativa significativamente superior en los monocitos circulantes de sangre periférica que los sobrenadantes de los cultivos con queratinocitos control de individuos no atópicos. Esta respuesta proliferativa podría ser inhibida completamente por mAb anti-GM-CSF. Los sobrenadantes de los queratinocitos esti-

mulados con forbol miristato acetato de pacientes con dermatitis atópica, conjuntamente con la IL-4 exógena, también apoyan la maduración de los monocitos a células dendríticas.

Los queratinocitos epidérmicos, cuando se estimulan simultáneamente con IFN-gamma y TNF-alfa, inducían la producción de elevados niveles de RANTES, que incrementan la quimiotaxis de los eosinófilos. Ello puede servir como un mecanismo por medio del cual el aumento de IFN-gamma durante la dermatitis atópica crónica incrementa la cronicidad y la intensidad del eccema.

El trauma mecánico puede también inducir la liberación del TNF-alfa y de otras citocinas proinflamatorias por los queratinocitos epidérmicos. Así pues, el rascamiento crónico juega un papel en la perpetuación y en el desencadenamiento de la inflamación cutánea en la dermatitis atópica.

Los desencadenantes ambientales que contribuyen a la cronicidad de la dermatitis atópica son desconocidos. Sin embargo, la dermatitis atópica crónica se asocia con frecuencia a la colonización por superantígenos producidos por *Staphylococcus aureus*. Para examinar el papel potencial de los superantígenos microbianos en la prolongación de la supervivencia monocito-macrófago, Bratton y cols. (110) incubaron monocitos periféricos circulantes de sujetos con dermatitis atópicas con varias concentraciones de toxina-1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), un superantígeno prototípico, y se estudió la incidencia de apoptosis. TSST-1 de forma dependiente de la concentración, inhibía significativamente la apoptosis monocitaria y estimulaba la producción de citocinas de supervivencia GM-CSF, IL-1beta y TNF-alfa. Sus datos muestran que la GM-CSF sería la primera citocina responsable de la inhibición de la apoptosis.

Finalmente, estudios recientes acerca de las células mononucleares procedentes de pacientes con asma atópico indican que la activación inmune inducida por alergenitos puede alterar la respuesta de las células T frente los glucocorticoides, induciendo anomalías dependientes de las citocinas en el receptor de unión de los glucocorticoides. Es interesante saber que los monocitos periféricos circulantes de los pacientes con dermatitis atópica tienen también una reducción del receptor de los glucocorticoides que puede ser mantenido por una combinación de IL-2 e IL-4. Los niveles de cortisol endógeno son capaces de controlar la magnitud de la inflamación cu-

tánea alérgica, sugiriendo que la alterada respuesta frente a los esteroides podría contribuir a la dermatitis atópica crónica (111).

FACTORES DESENCADENANTES DE DERMATITIS ATÓPICA

Alergenos alimentarios

Numerosos estudios han establecido que la alergia a diferentes alimentos juega un papel patogénico en la dermatitis atópica (112,113). De acuerdo con estudios de provocación con alimentos, controlados por placebo y doble-ciego, aproximadamente un 40% de niños con dermatitis atópica moderada o grave muestran alergia alimentaria. Aunque la literatura dermatológica no suele dar importancia, ni tampoco considera el papel que ciertos alimentos pueden tener en la génesis de la dermatitis atópica, el estudio de Eigenmann y cols. (114) demostraba que un 37% de niños no seleccionados con dermatitis atópica moderada o grave remitidos a un servicio de Dermatología universitario tenían alergia alimentaria. Guillet y Guillet (115) estudiaron a un total de 250 niños con dermatitis atópica y detectaron un incremento de la intensidad de la dermatitis atópica en las edades más jóvenes de los pacientes; este hecho se correlacionaba directamente con la presencia de alergia alimentaria. La retirada de los alergenos alimentarios de la dieta de estos pacientes llevaba a una mejoría muy significativa de la clínica, pero requería una gran dosis de educación, pues la mayoría de los alergenos responsables (i.e. huevo, leche, trigo, soja y cacahuete) contaminan la mayoría de las comidas y son difíciles de evitar. Algunos estudios indican que la dermatitis atópica puede evitarse parcialmente eliminando profilácticamente los alimentos más fuertemente alérgicos (i.e. huevo, leche y cacahuete) de las dietas de los niños y de las madres en fase de lactancia materna (116,117).

Los estudios de laboratorio apoyan el papel de la alergia alimentaria en la dermatitis atópica pues niños con dermatitis atópica de moderada a grave suelen tener pruebas cutáneas inmediatas positivas o IgE sérica dirigida frente a diferentes alimentos. Las pruebas

Dermatitis Atópica

de provocación positivas suelen acompañarse de un incremento de los niveles plasmáticos de histamina y de la activación del eosinófilo. Los niños con dermatitis atópica que ingieren de forma crónica alimentos frente a los cuales son alérgicos muestran una liberación de histamina por el basófilo espontáneamente incrementada, a diferencia de los niños sin alergia alimentaria. Las pruebas cutáneas inmediatas frente a alergenos específicos, sin embargo, no indican siempre sensibilidad clínica activa, y los pacientes que mejoran de su eccema atópico suelen mantener la positividad de las pruebas.

Se puede hacer la distinción entre hipersensibilidad sintomática versus asintomática, en base a la observación que los pacientes con eccema atópico con pruebas cutáneas alimentarias inmediatas positivas frente a alimentos, no siempre tienen pruebas de provocación positivas frente a los alimentos implicados en la respuesta IgE. Esta observación clínica sugiere que la reacción entre la IgE y la dermatitis atópica clínica no depende exclusivamente de la degranulación mastocitaria mediada por IgE.

Las moléculas de IgE pueden también participar en las reacciones mediadas por los linfocitos T a través de su unión a las células de Langerhans en los receptores IgE de elevada afinidad. Las células T específicas de alergenos alimentarios se han clonado a partir de piel lesional y de piel sana de los pacientes con dermatitis atópica (118,119). En apoyo del papel de las células T específicas de alergenos alimentarios en la dermatitis atópica, se han estudiado pacientes con dermatitis atópica inducida por alimentos para analizar las relaciones entre la especificidad tisular de la reacción clínica frente a un alergeno y la expresión de los receptores de asentamiento cutáneo situados sobre las células T activadas *in vitro* por antígenos relevantes.

La expresión de CLA y de L-selectina sobre las células T en los niños con eccema atópico inducido por caseína fue comparada con la expresión del CLA tras la estimulación *in vitro* con caseína de las células T recogidas de pacientes con gastroenteropatía inducida por la leche o en sujetos control. Las células T reactivas a la caseína de los pacientes con eccema inducido por la ingesta de leche mostraban elevados niveles de CLA, superiores a los de las células T reactivas frente a *Candida albicans* del mismo paciente, y los de las células T reactivas frente a *C. albicans* y caseína de los sujetos control no ató-

picos o de la piel sana no eczematosas. Estos estudios suministran una fuerte evidencia de que los alimentos pueden jugar un papel en la patogenia de la dermatitis atópica de los niños.

Aeroalergenos

Cuando los niños atópicos se hacen más mayores, los alergen inhalantes juegan un papel más importante en la patogenia de la dermatitis atópica. Walker (120) fue el primero en describir, en 1918, que alguno de sus pacientes mostraba una exacerbación de su dermatitis atópica tras la exposición al pelo del caballo, a la hierba y al polen. En la década de 1950 Tuft y Heck (121) describieron un paciente con prurito y dermatitis atópica tras la inhalación intranasal de *Alternaria*, no haciéndose pruebas de provocación con placebo. Estudios recientes han demostrado que la inhalación de los ácaros del polvo induce la exacerbación de lesiones existentes de dermatitis atópica (122).

La mayoría de los trabajos se centran en la aplicación epicutánea de los aeroalergenos. En estos estudios, las pruebas del parche aplicados sobre piel sana de pacientes atópicos con aeroalergenos son capaces de inducir reacciones de eccema entre un 30% y un 50% de los pacientes con dermatitis atópica (123,124). Las reacciones positivas se observan frente a diferentes alergen, como los ácaros del polvo, la hierba, el epitelio de los animales y el polen. Sin embargo, los pacientes con alergia respiratoria y los voluntarios sanos raramente muestran epicutáneas positivas frente a alergen. No se ha establecido aún un consenso acerca de la forma de llevar a cabo y de interpretar este tipo de pruebas. Los alergen empleados aún no están estandarizados. Tampoco existe consenso acerca del método de aplicación. No hay acuerdo acerca de si es mejor sobre piel intacta o bien sobre piel en la que se ha provocado una alteración de la función barrera. Aunque el empleo clínico de este tipo de prueba es aún cuestionable, continúa sirviendo como argumento para la investigación (Fig 10).

Algunos trabajos han demostrado que evitar la exposición a los aeroalergen permite mejorar clínicamente el eccema atópico. La mayoría de estos trabajos no son estudios controlados, y consisten en situar al paciente en un ambiente libre de aeroalergen (i.e. la ha-

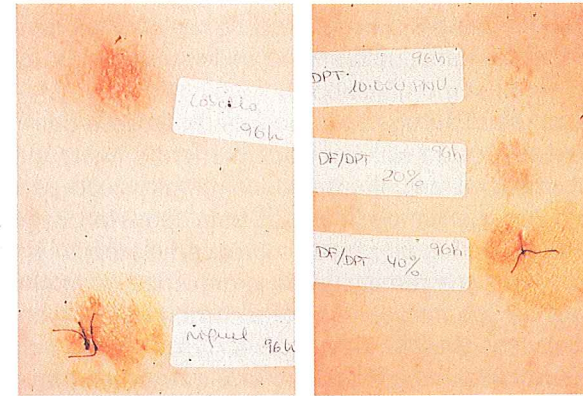


Fig. 10 Epicutáneas positivas frente a haptenos (sulfato de níquel y cobalto) y frente a proteínas (*Dermatophagoides pteronissimus* y *farinae*).

bitación de un hospital) o bien en el empleo de acaricidas o de cubiertas de los colchones impermeables. Estos métodos llevan a la mejoría del eccema atópico. Se ha realizado un ensayo clínico aleatorio doble ciego y controlado por placebo, estudiando el efecto terapéutico de la reducción efectiva de la exposición a los aeroalergen (125).

Los datos de laboratorio que apoyan el papel de los inhalantes incluyen los hallazgos de anticuerpos IgE específicos frente a los alergen inhalados en la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica. Un estudio reciente detectó en el 95% de sueros de pacientes con dermatitis atópica, IgE frente a los ácaros del polvo, a diferencia del 42% detectado en los sujetos asmáticos (126). El grado de sensibilización frente a los aeroalergen está directamente asociado con la intensidad del eccema atópico (127). El aislamiento en las lesiones de dermatitis atópica y en las epicutáneas positivas, de células T capaces de reconocer el *D. pteronissimus* (Der p1) y otros aeroalergen demuestra que la respuesta inflamatoria de la dermatitis atópica puede estar desencadenada por alergen inhalados (128).

Microorganismos o Microbios

Los pacientes con dermatitis atópica tienen una tendencia elevada para desarrollar infecciones cutáneas bacterianas y fúngicas. S.

aureus se encuentra en más del 90% de las lesiones de dermatitis atópica. Por el contrario, sólo un 5% de los sujetos sanos son portadores de este microorganismo.

La densidad de *S. aureus* en la piel inflamada de la dermatitis atópica sin sobreinfección clínica puede aumentar hasta más de 107 unidades formadoras de colonias por centímetro cuadrado en la piel enferma. La importancia de *S. aureus* está apoyada por la observación de que incluso los pacientes con eccema atópico sin sobreinfección muestran una reducción de la gravedad de la enfermedad cutánea cuando son tratados con una combinación de antibióticos antiestafilocócicos y esteroides tópicos (129).

Estudios recientes sugieren que una estrategia por medio de la cual *S. aureus* sería capaz de exacerbar o mantener la inflamación cutánea en la dermatitis atópica es la secreción de un grupo de toxinas que se comportan como superantígenos y que son capaces de estimular la activación de las células T y de los macrófagos.

Diferentes líneas de investigación apoyan el papel de los superantígenos en la dermatitis atópica (Fig. 11).

Más de la mitad de los pacientes con dermatitis atópica muestran cultivos de su piel positivos para *S. Aureus*, y la bacteria es capaz de secretar superantígenos como las enterotoxinas A y B y TSST-1. Un análisis de las células T con asentamiento cutáneo CLA+ de estos pacientes, así como sus lesiones cutáneas, revelan la expresión y expansión

del receptor de células T (TCR) V β por la estimulación superantigénica (130,131). La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica crean anticuerpos específicos para la IgE dirigidos frente a las toxinas estafilocócicas detectadas sobre su piel. Los basófilos de los pacientes con antitoxina IgE liberan histamina por la exposición a una toxina relevante, pero no en respuesta a toxinas frente a las cuales no se tiene IgE específica.

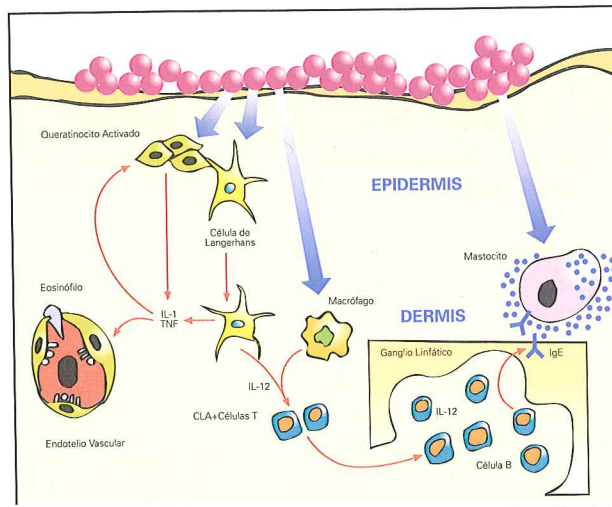


Fig. 11 Implicación de los superantígenos en la génesis del eccema atópico. Adaptado de: Leung DYM. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-876

Se ha encontrado una correlación directa entre la presencia de anticuerpos frente a los superantígenos IgE y la intensidad de la dermatitis atópica (132). Estos pacientes muestran un incremento de los niveles de IgE frente a alérgenos específicos. Empleando modelos murinos humanizados de piel inflamada, el superantígeno de *S. aureus* más un alérgeno mostraban un efecto aditivo en la inducción de la inflamación cutánea (133). Los superantígenos también aumentan la síntesis de IgE específica de alérgeno y son capaces de inducir resistencia corticosteroidea, sugiriendo que existen diferentes mecanismos por medio de los cuales los superantígenos podrían agravar la intensidad de la dermatitis atópica.

Los superantígenos de la enterotoxina estafilocócica B aplicados sobre la piel pueden inducir los cambios cutáneos de eritema e induración y la infiltración de las células T que se expande selectivamente en respuesta a la enterotoxina estafilocócica (134,135). En un estudio prospectivo de los pacientes recuperados de un síndrome del shock tóxico, se encontró que 14 de 68 pacientes presentaban una dermatitis crónica eccematosa, mientras que ninguno de los pacientes recuperados de una sepsis por Gram-negativos mostraba eccema (136). Los superantígenos pueden inducir un proceso atópico en la piel.

Es muy interesante saber que los superantígenos se han demostrado capaces de inducir la expresión en las células T del receptor de asentamiento cutáneo por estímulo de la producción de la IL-12.

En los casos de dermatitis atópica, se ha propuesto que los superantígenos estafilocócicos secretados a la superficie de la piel pueden penetrar en la piel inflamada y estimular a los macrófagos y a las células de Langerhans epidérmicas, produciendo IL-1, TNF e IL-12. La producción local de IL-1 y de TNF inducen la expresión de E-selectina sobre el endotelio vascular, permitiendo la afluencia de las células CLA+ memoria/células efectoras.

La secreción local de IL-12 podría incrementar la expresión sobre estas células T activadas de alérgenos o superantígenos, incrementando su eficacia en la recirculación de células T a la piel, incluyendo también áreas con sólo bajos niveles de E-selectina vascular y una actividad inflamatoria mínima. La IL-12 secretada por las células de Langerhans estimuladas por toxinas que migran hacia los ganglios linfáticos asociados a la piel podrían regular al alza la expresión

de CLA e influir en el perfil funcional de las células T vírgenes activadas por las toxinas, creando células T efectoras-memoria con asentamiento cutáneo. Estos mecanismos se amplifican por la inflamación cutánea inicial en el eccema atópico, creando condiciones favorecedoras de colonización de la piel por el estafilococo.

Tienen también un interés considerable las infecciones por hongos, especialmente *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale* u *orbiculare*) como patógeno en la dermatitis atópica (137). *M. furfur* es un hongo lipofílico, habitualmente presente en las zonas de seborrea. Los anticuerpos IgE frente a *M. furfur* se detectan habitualmente en los pacientes con dermatitis atópica y, sobre todo, en los pacientes con eccema facial y del cuello. Sin embargo, la sensibilización IgE frente a *M. furfur* es muy infrecuente en los controles sanos y en pacientes asmáticos. Se han observado también reacciones epicutáneas positivas frente a este tipo de levaduras. La potencial importancia de *M. Furfur*, así como de otras infecciones por dermatófitos, está apoyada por la reducción de la gravedad de la dermatitis atópica tras el empleo de terapia antifúngica (138,139).

Autoalergenos

En 1963 Hashem y cols. (140) describieron que extractos de piel humana eran capaces por sí mismos de inducir la proliferación de los monocitos periféricos circulantes de pacientes con dermatitis atópica. El interés de los autoanticuerpos como posible desencadenante de la dermatitis atópica ha sido reactivado por Valenta y cols. (141). Este autor describe que el suero de los pacientes con dermatitis atópica contiene anticuerpos IgE frente a proteínas humanas. Uno de estos probables autoantígenos ha sido clonado recientemente del epitelio humano con ADN complementario y se ha designado con el nombre Homs 1; se trata de una proteína citoplasmática de 55 kd de los queratinocitos cutáneos (142). Estos autoanticuerpos no se detectan en los pacientes con urticaria crónica, con lupus eritematoso sistémico, en la enfermedad del injerto contra el huésped o en los sujetos control sanos.

Aunque los autoalergenos caracterizados hasta la fecha son principalmente proteínas intracelulares, se han detectado complejos inmunes IgE en el suero de los pacientes con dermatitis atópica, su-

giriendo que la liberación de estos autoalergenos procedentes del tejido dañado podrían desencadenar una respuesta mediada por IgE o por células T.

Estos datos sugieren que, aunque la respuesta IgE inmune puede iniciarse por alérgenos ambientales, la inflamación alérgica puede mantenerse por antígenos endógenos, especialmente en la dermatitis atópica grave.

CONCLUSIONES DE LA PATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

La Fig.12 muestra los elementos clave de la patogenia y de la progresión de la dermatitis atópica (143). El eccema atópico se desarrolla en huéspedes que son muy alérgicos, con una tendencia genética a sobreexpresar citoquinas Th2. Ello se refleja por una respuesta sistémica Th2 con elevados niveles séricos de IgE, eosinofilia y una expansión de las células T que expresan IL-4, IL-5 e IL-13 en los individuos con gran tendencia a desarrollar alergia respiratoria.

Cuando la inflamación cutánea se desarrolla, lo hace a partir de una piel aparentemente no afecta, pero que se caracteriza por un discreto infiltrado de células Th2 y que da lugar después a una erupción papulovesiculosa, con cambios espongióticos epidérmicos y un marcado flujo de células Th2. La activación de las células Th2 por la aplicación epicutánea con alérgenos implica la captura del alérgeno y la presentación por las células de Langerhans unidas a la IgE. Sin embargo, la ingesta de alimentos o la inhalación de aeroalérgenos implica la participación de las células presentadoras de antígeno de

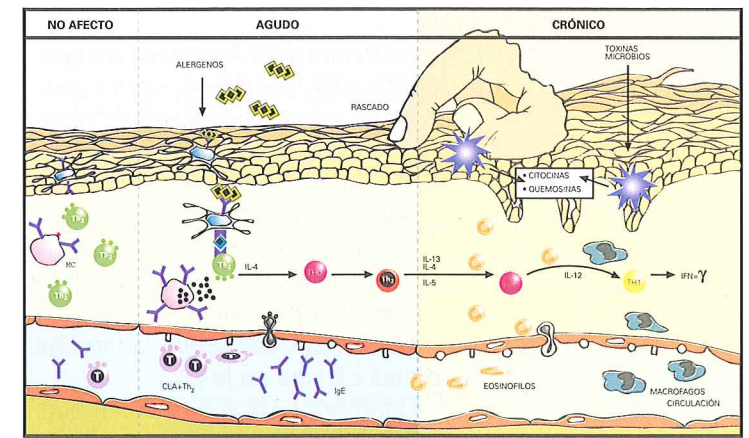


Fig.12 Esquema de la fisiopatología del eccema atópico. Adaptado de: Leung DYM. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 860-876

las mucosas, que se arman con alérgenos y células T activadas, que acuden a la piel y responden a quemocinas expresadas localmente como CTAK/CCL27. Las células presentadoras de antígeno de las mucosas podrían migrar como células T activas a la piel. La liberación de las citocinas Th2 por las células T incrementan el desarrollo de las células T e inducen quemocinas C-C como la eotaxina por varios tipos celulares, incluidos los queratinocitos, los fibroblastos y las células endoteliales. La inflamación prolongada de la piel da lugar a una dermatitis atópica crónica asociada a hiperqueratosis epidérmica, fibrosis dérmica y liquenificación. En la dermatitis atópica crónica participa la respuesta de tipo Th1, conducida por la infiltración de células que expresan IL-12, como los eosinófilos, las células dendríticas y los macrófagos, que siguen a la respuesta inicial Th2. Se desconoce el mecanismo de producción de la IL-12.

La inflamación cutánea atópica no sólo implica la respuesta específica de alérgenos, sino también de mecanismos no específicos de antígeno capaces de amplificar la respuesta. Ello se refleja en los estudios que demuestran que la dermatitis atópica tiene un umbral reducido para el prurito, una hiperreactividad cutánea y una respuesta inflamatoria activa. Se sabe que el rascamiento tiene un papel clave en el desarrollo de las lesiones eccematosas. Una vez el ciclo prurito-rascamiento es desencadenado, el trauma mecánico de los queratinocitos da lugar a la liberación de una cascada de citocinas proinflamatorias, que contribuyen a la infiltración de las células en la piel.

Diferentes estudios indican que la dermatitis atópica se asocia a una función barrera defectuosa. Aunque estos cambios pueden estar inducidos por rascamiento constante, existen trabajos que indican la existencia de una disminución de los niveles de ceramidas en la piel, lo que lleva a una capacidad para retener agua defectuosa y a una pérdida transepidérmica de agua aumentada. Estos cambios contribuyen a la permeación de los antígenos en la piel y crean un círculo vicioso, que lleva a la perpetuación de la inflamación cutánea.

Todos y cada uno de los factores implicados en la patogenia del eccema atópico se convierten en una posible diana terapéutica. Así, se encuentran en desarrollo preparados que intentan reconstituir los déficits de ceramidas, preparados tópicos que pretenden modular la presencia de neuropéptidos implicados en la génesis del prurito

y de la inflamación, i.e. inhibidores de la proopiomelanocortina (144), convirtiéndose cada una de las células, citocinas, quemocinas, moléculas de adhesión o de asentamiento cutáneo en posibles dianas terapéuticas del eccema atópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. Eds. Handbook of Atopic Eczema. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991
2. Van Neste D, Lachapelle JM. Dermite atopique. En: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, LaChapelle J.M., eds. Précis de Dermatologie et Venereologie.. Masson, Paris, 1986, pp.40-45
3. Grosshans E, Lachapelle JM, Castelain PY. Allergies cutanées d'origine humorale. En: Charpin J ed., Allergologie. 2è édition- Flammarion-Paris-1986, pp. 516-530
4. Rajka G. Contributions and Discussion presented at the 5th International Symposium on Atopic Dermatitis. Acta Derm-Venereol (Stockh) 1994; Suppl 196
5. Kowalzik L, Kleinheinz A., Neuber K, Weichenthal M, Kohler I, Ring J. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules ICAM-1 and ELAM-1 in patients with severe atopic eczema and influence of UVA1 treatment. Dermatology 1995;190: 14-18
6. Giménez-Arnau A, Barranco C, Pla C, Arumí M, Mato E, Serrano S, Camarasa JG. mRNA intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by in situ hybridization in severe atopic dermatitis. Influence of linoleic acid. J Invest Dermatol 1995; 105: 511
7. Giménez Arnau AM, Barranco C, Arumi M, Pla C, Mato E, Serrano S, Camarasa JG. Expresión tisular del ARNm de las interleucinas (IL) -4,-5,-10 y del interferon-gamma (IFN-gamma) en el eccema atópico. Boletín Informativo del GEIDC. 1997; 27: 7-15
8. Hanifin JM, Chan SC. Monocyte phosphodiesterase abnormalities and dysregulation of lymphocyte function in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 1995; 105 (Suppl)1: 84S-88S
9. Glinski W, Brodecka H, Glinska-Ferenz M, Kowalski D. Increased concentration of beta-endorphin in the sera of patients with severe atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 75: 9-11
10. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? J Invest Dermatol 1991; 96: 523-526
11. Yamada N, Wakugawa M, Kuwata S, Yoshida T, Nagakawa H. Chronologic analysis of in situ cytokine expression in mite allergen-induced dermatitis in atopic subjects. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 1069-1075
12. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SG, Wiklund I, Nordvall SL. Occurrence and clinical features of sensitization to Pityrosporum orbiculare and other allergens in children with atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 75: 300-304
13. Strage P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Braadsgaard O. Staphylococcal enteroto-

- xin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 27-33
14. Giannetti A, Girolomoni G. Skin reactivity to neuropeptides in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 681-688.
 15. Giannetti A, Fantini F, Cimitan A, Pincelli C. Vasoactive intestinal polypeptide and substance P in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 176: 90-92.
 16. Thestrup-Pedersen K. Immunology of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 151: 77-83
 17. Schwartz M. Heredity in bronchial asthma. Thesis, University of Copenhagen, Munksgard, Copenhagen. 1952
 18. Edgren G. Prognose und Erbliehkeitsmomente bei Ekzema Infantum. Eine Klinisch-statistische Untersuchung von Allergieerscheinungen. *Acta Paediatr Scand* 1943; (Suppl 2) 30:1-204
 19. Schnyder UW. Neurodermatitis-Asthma-Rhinitis. Eine genetisch-allergologische Studie. *Acta Genet Stat Med* 1960; 10(Suppl.18): 1-106
 20. Bazarel M, Orgel HA, Hamburger RN. IgE levels in normal infants and mothers and an inheritance hypothesis. *J Immunol* 1971; 107: 794-801
 21. Bazarel M, Orgel HA, Hamburger RN. Genetics of IgE and allergy: serum IgE levels in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 288-304
 22. Hanson B, McGue M, Roitman-Johnson B, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Blumenthal MN. Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am J Hum Genet* 1991; 48:873-879
 23. Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989;i:1292-1295
 24. Young RP, Sharp PA, Lynch JR, Faux JA, Lathrop GM, Cookson WO, Hopkin JM. Confirmation of genetic linkage between atopic IgE responses and chromosome 11q13. *J Med Genet* 1992;29:236-238
 25. Ruiz RG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy* 1992;22:762-766
 26. Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, Moffat MF, Shirakawa T, Sharp PA, Faux JA, Julier C, Le Souef PN, Nakamura Y, Lathrop GM, Hopkin JM. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness in chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340: 381-384
 27. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffat MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Young RP, Nakamura Y, Lathrop GM, Cookson WO et al. Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 1993; 341: 332-334
 28. Hizawa N, Yamaguchi E, Ohe M, Itoh A, Furuya K, Ohnuma N, Kawakami Y. Lack of linkage between atopy and locus 11q13. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1065-1069
 29. Amelung PJ, Panhuysen CI, Postma DS, Levitt RC, Koeter GH, Francomano CA, Bleecker ER, Meyers DA. Atopy and bronchial hyperresponsiveness: exclusion of linkage to markers on chromosome 11q and 6 p. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1077-1084
 30. Lympany P, Welsh KI, Cochrane GM, Kemeny DM, Lee TH. Genetic analysis of linkage between chromosome 11q and atopy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1085-1092
 31. Beyer K, Nickel R, Freidhoff L, Björkstén B, Huang S-K, Barnes KC, MacDonald S, Forster J, Zepp F, Wahn V, Beatty TH, Marsh DG, Wahn U. Association and linkage of atopic dermatitis with chromosome 11q12-14 and 5q31-33 markers. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 906-908
 32. Fölster-Holst R, Moises HW, Yang L, Fritsch W, Weissenbach J, Christophers E. Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet* 1998; 102: 236-239
 33. Nickel RG, Casolaro V, Wahn U, Beyer KC, Plunkett BS, Freidhoff LR, Sengler C, Plit JR, Schleimer RP, Caraballo L, Naidu RP, Levett PN, Beatty TH, Huang SK. Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES. *J Immunol* 2000; 164: 1612-1616
 34. Liu X, Nickel R, Beyer K, Wahn U, Ehrlich E, Freidhoff LR, Björkstén B, Beatty TH, Huang SK. An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS-90). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 167-170
 35. Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatila TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1720-5
 36. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Nakagawa H, Otsuka F, Hamaguchi H. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet* 1998; 35: 502-504
 37. Mao XO, Shirakawa T, Yoshikawa K et al. Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema. *Lancet* 1996; 348: 581-583
 38. Tanaka K, Sugiura H, Uehara M, Sato H, Hashimoto-Tamaoki T, Furuyama J. Association between mast cell chymase genotype and atopic eczema: comparison between patients with atopic eczema alone and those with atopic eczema and atopic respiratory disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 800-803
 39. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, Andersson F, Oranje AP, Wolkertstorfer A, Berg A, Hoffmann U, Kuster W, Wienker T, Ruschendorf F, Reis A. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; 26: 470-473
 40. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, Abecasis GR, Walley AJ, Cox HE, Coleman R, Leaves NI, Trembath RC, Moffatt MF, Harper JL. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001; 27: 372-373
 41. Bradley M, Söderhäll C, Wahlgren C-F, Luthman H, Nordenskjöld M, Kockum I. Linkage to the Wiskott-Aldrich syndrome gene in Swedish patients with atopic dermatitis. Communication. International Symposium on Atopic Dermatitis. Portland Oregon. September 6-9, 2001
 42. Marcelli-Barge A, Amount P. Problemes poses par la genetique de la dermite atopique. *Allerg Immunol (Paris)* 1989; 21: 257-262
 43. Linde YW. "Dry" skin in atopic dermatitis.I. A clinical study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;69:311-314
 44. Linde YW, Bengtsson A, Loden M. "Dry" skin in atopic dermatitis.II. A surface profilometric study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 315-319

79. Grewe M., Walther S., Gyufko K., Czech W., Schöpf E., Krutmann J. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 407-410
80. Braathen LR. Langerhans cells and atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1989; Suppl 144: 55-57
81. Barker JNWN, Alegre VA, McDonald DM. Surface bound immunoglobulin E on antigen presenting cell in cutaneous tissue of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 117-121
82. Bruynzeel-Koomen C, van der Donk EM, Bruynzeel PL, Capron M, de Gast GC, Mudde GC. Associated expression of CD1 antigen and Fc receptor for IgE on epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1988; 74: 137-142
83. Bieber T, Dannenberg B, Prinz JC, Rieber EP, Stolz W, Braun-Falco O, Ring J. Occurrence of IgE-bearing epidermal Langerhans cells in atopic eczema: a study of the time course of the lesions and with regard to the IgE serum level. *J Invest Dermatol* 1989;93: 215-219.
84. Thepen T. Macrophage types during early and late-phase AD, with emphasis on TH1/TH2 responses. Proceedings International Symposium on Atopic Dermatitis. September 6-9,2001. Portland,Oregon,USA.
85. Leifermann KM, Gleich GJ. The role of eosinophils in atopic dermatitis. En: Leung DYM (ed) *Atopic dermatitis: From Pathogenesis to Treatment*. Heidelberg, Springer 1996, pp 145-172
86. Furue M, Koga T, Yamashita N. Soluble E-selectin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 67-72
87. Czech W, Kruttmann J, Schöpf J, Kapp A. Serum eosinophil cationic protein (ECP) is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 351-355
88. Myasato M, Tsuda S, Nakama T, Kato K, Kitamura N, Nagaji J, Sasai Y. Serum levels of eosinophile cationic protein reflect the state of in vitro degranulation of blood hypodense eosinophils in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1996; 23: 382-388
89. Yawalkar N, Ugucioni M, Schärer J, Braunwalder J, Karlen S, Dewald B, Braathen LA, Baggiolini M. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 43-48
90. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness and late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-2148
91. Albanesi C, Scarponi C, Sebastiani S, Cavani A, Federici M, Sozzani S, Girolomoni G. A cytokine-to-chemokine axis between T Lymphocytes and keratinocytes can favor a Th1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases. *J Leuk Biol* 2001; 70: 617-623
92. Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, De Pita O, Chinni LM, Giannetti A, Girolomoni G, Pastore S. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T-cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 871-877
93. Trautmann A, Altnauer F, Akdis M, Simon HU, Disch R, Brocker EB, Blaser K, Akdis CA. The differential fate of catherins during T-cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117: 927-934
94. Akdis M, Trautmann A, Klunker S, Blaser K, Akdis CA. Cytokine network and dysregulated apoptosis in atopic dermatitis. *Acta Odontol Scand.* 2001; 59: 178-182
95. Trautmann A, Akdis M, Kleeman D, Altnauer F, Simon HU, Graeve T, Noll M, Brocker EB, Blaser K, Akdis CA. T cell-mediated Fas-induced keratinocytes apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000; 106: 25-35
96. Hanifin J, Chan S, Cheng J. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 51-56
97. Santamaría LF, Torres R, Giménez-Arnau AM, Giménez-Camarasa JM, Ryder H, Palacios JM, Beleta J. Rolipram inhibits staphylococcal enterotoxin B-mediated induction of human skin-homing receptor on T lymphocytes. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 82-86
98. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1614-1622
99. Dworzak MN, Froschl G, Printz D, Fleischer C, Potschger U, Fritsch G et al. Skin-associated lymphocytes in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis: signs of subset expansion and stimulation. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 901-906
100. Shimada Y, Sato S, Hasegawa M, Tedder TF, Takehara K. Elevated serum L-selectin levels and abnormal regulation of L-selectin expression on leukocytes in atopic dermatitis: soluble L-selectin levels indicate disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 163-168
101. Bratton DL, Hamid Q, Boguniewicz M, Doherty DE, Kailey JM, Leung DYM. GM-CSF inhibition of monocyte apoptosis contributes to the chronic monocyte activation in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1995; 95: 211-218
102. Nickel R, Beck LA, Stellato C, Schleimer RP. Chemokines and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:723-742.
103. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; 272: 60-66
104. Santamaria Babi LF, Picker LJ, Perez Soler MT, Drzimalla K, Flohr P, Blaser K et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med* 1995; 181: 1935-1940.
105. Akdis M, Akdis CA, Weigl L, Disch R, Blaser K. Skin-homing, CLA+ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counter-regulation by CLA-memory T cells. *J Immunol* 1997; 159: 4611-4619
106. Akdis M, Simon HU, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to su-

- perantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999; 163: 466-475.
107. Laberge S, Ghaffar O, Boguniewicz M, Center DM, Leung DYM, Hamid O. Association of increased CD4+T-cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 645-650
 108. Morales J, Honey B, Vicari AP, Hudak S, Oldham E, Hedrick J et al. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory to T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14470-14475.
 109. Leung DYM, Schneeberger EE, Siraganian RP, Geha RS, Bhan AK. The presence of IgE on macrophages and dendritic cells infiltrating into the skin lesion of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 42: 328-337
 110. Bratton DL, May KR, Kailey JM, Doherty DE, Leung DYM. Staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 inhibits monocyte apoptosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 895-900
 111. Herrscher RF, Kasper C, Sullivan TJ. Endogenous cortisol regulates immunoglobulin E-dependent late phase reaction. *J Clin Invest* 1992; 90: 596-603.
 112. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(Suppl): S114-122
 113. Sampson HA. Food allergy: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-728
 114. Eigenman PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101:e8
 115. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 187-192
 116. Zeiger R, Heller S. The development and prediction and of atopy in high-risk children: follow-up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-1790
 117. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestation, skin prick test and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992; 89: 735-739
 118. Van Reijssen FC, Felius A, Wauters EA, Bruijnzeel-Koomen CA, Koppelman SJ. T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 207-209.
 119. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 466-472
 120. Walker IC. Causation of eczema, urticaria and angioneurotic edema by proteins other than those derived from foods. *JAMA* 1918; 70: 897-900
 121. Tuft L, Heck VM. Studies in atopic dermatitis, IV: importance of seasonal inhalant allergens, especially ragweed. *J Allergy* 1952; 23: 528-540
 122. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1064-1070
 123. Fischer B, Yawalkar N, Brander KA, Pichler WJ, Helbling A. *Coprinus comatus* (shaggy cap) is a potential source of aeroallergen that may provoke atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 836-841
 124. Clark RA, Adinoff AD. The relationship between positive aeroallergen patch test reactions and aeroallergen exacerbations of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53 (Suppl): S 132-140
 125. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18
 126. Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS, Wilson BB, Platts-Mills TA, Wheatley LM. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1273-1279
 127. Schafer T, Heinrich J, Wjst M, Adam Heinrich, Ring J, Wichmann H-E. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1280-4
 128. Van Reijssen FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, Maggi E, Romagnani S, Westland JK et al. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 184-193
 129. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1988; 119: 189-198
 130. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, Picker LJ, Leung DY. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 249-253
 131. Bunikowski R, Mielke MEA, Skarabis H, Worm M, Anagnostopulos J, Kolde G et al. Evidence for a disease promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-819
 132. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, Katsunuma T, Ohya Y, Ikeda N et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-446.
 133. Herz U, Schnoy N, Borelli S, Weigl L, Kasboher U, Daser A et al. A human-SCID mouse model for allergic immune response bacterial superantigen enhances skin inflammation and suppresses IgE production. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 224-231
 134. Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 27-33
 135. Skov L, Olsen JV, Giorno R, Schlievert PM, Baadsgaard O, Leung DYM. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 820-826
 136. Leung DYM, Gately M, Trumble A, Ferguson-Darnell B, Schlievert PM, Picker LJ. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA). *J Exp Med* 1995; 181: 747-753.

137. Jensen-Jarolim E, Poulsen L, With H, Kieffer M, Ottevanger V, Skov P. Atopic dermatitis of the face, scalp and neck: type I reaction to the yeast *Pityrosporum ovale*? *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 44-51
138. Back O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 448-451
139. Kolmer HL, Taketomi EA, Hazen KC, Hughs E, Wilson BB, Platts-Mills TA. Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 702-707.
140. Hashem N, Sedlis E, Hirschorn K, Emmett Holt E. Infantile eczema: evidence of autoimmunity to human skin. *Lancet* 1963; 2: 269-270
141. Valenta R, Seiberler S, Nattler S, Mahler V, Mossabeh R, Ring J, et al. Autoallergy: a pathogenic factor in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 432-437
142. Valenta R, Natter S, Seiberler S, Wichlas S, Maurer D, Hess M et al. Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1178-1183.
143. Leung DYM. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-876
144. Luger TA, Brzoska T, Scholzen TE, Kalden DH, Sunderkotter C, Armstrong C, Ansel J. The role of alpha-MSH as a modulator of cutaneous inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 232-238

Dermititis atópica clínica

I. FEBRER-BOSCH

La dermititis atópica es el conjunto de síntomas y signos clínicos cutáneos que aparecen a lo largo de la vida de los individuos atópicos. El individuo atópico es aquel que, por motivos hereditarios y tras sufrir una influencia ambiental adecuada tiende a padecer una serie de procesos como son bronquitis asmática, rinitis, conjuntivitis y dermititis. Este conjunto de procesos constituye lo que denominamos enfermedad o constitución atópica. En su mayoría están relacionados con una respuesta inmunitaria alterada, relacionada con las inmunoglobulinas E y otras anomalías de la inmunidad celular.

La dermititis atópica suele ser la primera manifestación clínica de la constitución atópica y se presenta en el 85% de los casos durante el primer año de vida, generalmente alrededor de los tres meses de edad, aunque en casos graves puede hacerlo incluso antes, alrededor del primer mes de vida.

En el 95% de los casos aparece antes de los cinco primeros años de vida. Es por tanto un proceso fundamentalmente infantil y que además tiende a ir desapareciendo durante la infancia y adolescencia, salvo casos poco frecuentes en que persiste durante la vida adulta; éstos suelen ser los de mayor gravedad clínica en el momento del inicio. También se han descrito casos de presentación en la edad adulta e incluso en la vejez (1).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Ante la diversidad de las formas clínicas de presentación de la dermititis atópica se propusieron en 1980 los criterios de Hanifin y Rajka (2) que siguen actualmente vigentes, excepto los menores que han sido cuestionados en niños menores de 2 años (3). Según estos autores, algunos criterios menores son más útiles que otros. Entre los más útiles destacan la xerosis (100%), reacciones cutáneas faciales provocadas por alimentos (39%), picor al sudar (34%), reacciones positivas al *prick test* (29%) y eccema de manos (28%). Hanifin en 1991 propone una lista modificada de criterios mayores y menores, que es la más utilizada actualmente (4) (Tabla I).

Tabla I. Criterios diagnósticos de DA

Criterios mayores

- Prurito
- Morfología y distribución característica
- Afectación facial y de superficies de extensión durante la infancia
- Liquenificación flexural y linealidad durante la adolescencia
- Dermatitis crónica o crónicamente recidivante
- Historia personal o familiar de atopia: asma, rinoconjuntivitis atópica, dermatitis atópica

Criterios menores o menos específicos

- Xerosis
- Fisuras preauriculares
- Ictiosis/hiperlinealidad/queratosis pilaris
- Hiperreactividad mediada por IgE (niveles altos de IgE en suero, RAST o reactividad a los "prick test")
- Dermatitis palmoplantar
- Queilitis
- Dermatitis seca del cuero cabelludo
- Susceptibilidad a infecciones cutáneas (especialmente *S aureus* y herpes simplex)
- Acentuación perifolicular (especialmente en razas pigmentadas)

CLÍNICA

Hill y Sulzberger caracterizaron tres fases distintas en la evolución de la enfermedad, con localizaciones específicas y lesiones características. Estas fases pueden sucederse separadas por periodos de remisión o bien solaparse. En general hay una tendencia a la localización en determinadas áreas, así como a la cronificación con liquenificación de las lesiones. Esta división por etapas es útil para el clínico, aunque hay que tener en cuenta que la dermatitis atópica puede iniciarse a cualquier edad y pueden aparecer brotes agudos en fases tardías (5).

Dermatitis atópica del lactante

Abarca desde el nacimiento hasta los dos años. La lesión clínica inicial es una placa eritematosa con pequeñas pápulas y vesículas en superficie, que rápidamente dan lugar a erosiones, exudación y costras. El prurito es constante y suele ser intenso, lle-

Dermatitis Atópica

vando al lactante a realizar maniobras de rascamiento o frotamiento con lo que tenga a mano, pues aun no tiene bien desarrollada la capacidad motora necesaria para realizar las maniobras de rascamiento sistemático que realiza el niño algo mayor. El prurito suele ser intenso y suele alterar el descanso del lactante y el de sus padres.

La localización de la dermatitis atópica del lactante es sobre todo en la cara, especialmente en frente y mejillas, respetando la zona perioral que aparece algo más pálida. La punta de la nariz y la zona pre y retroauricular son localizaciones típicas. A menudo observamos también eritema y una descamación fina en el cuero cabelludo. Además, pueden afectarse en estas fases el dorso de las manos y los antebrazos así como las superficies de extensión de las extremidades inferiores. En general la zona cubierta del pañal (donde se mantiene mayor humedad por las condiciones de oclusión) está exenta de lesiones. Este hecho, así como la observación habitual de una piel seca y xerótica, hablan de la importancia de la pérdida de la función barrera de la capa córnea en la fisiopatología de la dermatitis atópica (Figuras 1-3).

Seboatopia

En las primeras semanas de vida puede aparecer una erupción localizada en el cuero cabelludo, la cara y la parte superior del tronco, que resulta difícil de distinguir de la dermatitis seborreica del lactante. En estos casos es útil para el diagnóstico precoz la búsqueda de antecedentes familiares, el prurito -que en el caso de existir orienta hacia la dermatitis atópica-, y el hecho de que las escamas suelen ser más secas en la dermatitis atópica y más amarillentas y untuosas en la dermatitis seborreica.

Dermatitis atópica de la infancia

Este periodo comprende desde los dos años hasta los 7, aunque puede prolongarse hasta la pubertad. En esta fase se observan dos hechos característicos:



Figura 1. Dermatitis atópica del lactante. Fase aguda con vesiculación y costras.



Figura 2. Dermatitis atópica del lactante. Afectación de dorso de la mano.



Figura 3. Dermatitis atópica del lactante. Intensa afectación de mejillas y punta de nariz.

1)- Tendencia a la cronificación y liquenificación de las lesiones. El niño de esta edad ha desarrollado ya la suficiente habilidad motora para efectuar un rascamiento sistemático de sus lesiones, que siguen siendo intensamente pruriginosas y por ello en esta fase predominan las pápulas lisas y brillantes agrupadas en placas y aumenta la linealidad y engrosamiento cutáneos, signos clínicos de liquenificación.

2)- Tendencia a la localización de las lesiones en determinadas áreas bastante específicas, como son los pliegues antecubitales y poplíteos o corvas, cara de flexión de las muñecas, cara anterior de pies con afectación preferente del primer dedo (Figura 4). Otras localizaciones muy características son la palmoplantar y la perioral, con afectación de ambos labios, especialmente el superior.



Figura 4. Dermatitis atópica infantil. Afectación de huecos poplíteos.

Debido a la sensación de sequedad labial y al prurito, el niño suele desarrollar un hábito compulsivo de chupeteo y humedecimiento constante de ambos labios con lo cual el problema se agrava, sobre todo en invierno, y aparecen fisuraciones labiales e hiperpigmentación, lo que da a la boca un aspecto muy característico (Figura 5).

Otra localización muy característica es la palmoplantar, denominada dermatitis palmoplantar juvenil. En estas formas, desencadenadas por el frotamiento continuado de una piel predispuesta contra la suela de los zapatos en niños especialmente activos, observamos una piel intensamente eritematosa, seca y con descamación e incluso fisuración (Figuras 6 y 7).

Dermatitis Atópica



Figura 5. Queilitis atópica.

Dermatitis atópica del adulto

A partir de la pubertad aquellos enfermos que no han mejorado de sus lesiones desarrollan placas de liquenificación o neurodermitis crónica, debido al rascamiento sistemático mantenido durante años. Se trata de placas de piel engrosada, con un aumento del retículo normal. Se localizan generalmente en zonas accesibles al rascamiento como la nuca, la cara de flexión de las muñecas, el dorso de los pies y las manos y las caras de extensión de las extremidades inferiores. Estas lesiones crónicas pueden coexistir con brotes de lesiones vesiculosas o exudativas.

Es bastante frecuente observar en los adultos atópicos un aspecto característico del cuello y parte superior del tórax y otras zonas de pliegues consistente en una hiperpigmentación brillante y abigarrada debida a la sucesión de brotes de dermatitis (Figura 8).

Otras manifestaciones cutáneas de la dermatitis atópica

Piel seca o xerosis cutánea

La piel seca o xerosis está presente en mayor o menor grado en todos los casos de dermatitis atópica. Se debe a una disminución del contenido de agua en la capa córnea por su incapacidad de retenerla, y al incremento en la pérdida de la misma al estar alterada la función barrera de la capa córnea.

Pitiriasis alba

También denominada "dartros" o eccemátides hipocrómicas, son unas placas levemente escamosas e hipocrómicas, que pueden pre-



Figura 6. Dermatitis plantar juvenil. Afectación de puntas de dedos y dorso de los pies.



Figura 7. Dermatitis plantar juvenil. Intensa descamación y fisuración de las plantas.

Figura 8. Dermatitis atópica del adulto. Eritema facial con pigmentación del cuello.

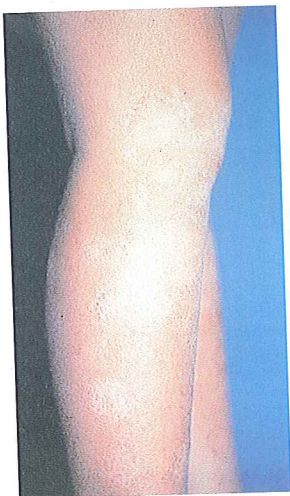
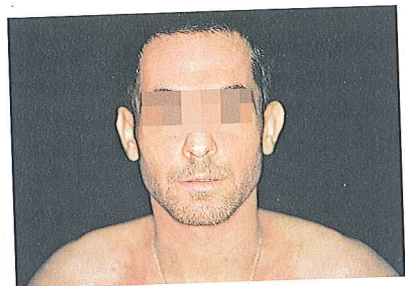


Figura 9. Dartros o eccemátides hipocromas.

cederse de una fase inflamatoria o aparecer de novo. Estas lesiones son de recuperación espontánea y, aunque no son específicas de dermatitis atópica, son bastante sugestivas si se dan en un contexto adecuado (Figura 9).

Hiperqueratosis folicular

Consiste en la presencia en los folículos pilosebáceos de unos taponcitos córneos que dan a la piel un aspecto y tacto semejante al papel de lija. Es especialmente frecuente en la piel de caras posteriores de brazos y muslos (Figura 10).

Prurigo atópico

El niño atópico suele ser muy sensible a las picaduras de insectos por lo que éstas se siguen a menudo de unas pápulas eritematosas coronadas por una vesícula. Son muy pruriginosas y debido al intenso prurito se siguen de excoriaciones e incluso ulceraciones en sacabocados. Las lesiones curan con una leve cicatriz hipo o hipercrómica residual. Son más frecuentes en los brazos y las extremidades inferiores e infrecuentes en la cara. A



Figura 10. Hiperqueratosis folicular.

Dermatitis Atópica



Figura 11. Eccema deshidrótico. Eritema y vesiculación en la cara lateral de los dedos.

menudo observamos en el mismo niño la coexistencia de lesiones en distinto estadio evolutivo, a causa de la sucesión de varios brotes.

Eccema deshidrótico

Consiste en la aparición en los dedos de las manos y los pies, así como en las palmas y las plantas, de brotes de lesiones vesiculosas, pruriginosas, que evolucionan a fase de costra y posterior descamación. Suelen verse en el contexto de una piel hiperplegada, muy seca y con tendencia a la formación de fisuras (Figuras 11 y 12).

Eccema numular

Consiste en la aparición de placas redondeadas, bien delimitadas de la piel sana de alrededor, del tamaño y forma de una moneda, de localización preferente en el tronco y las extremidades, pruriginosas. Si se dan las condiciones ambientales idóneas de calor y humedad tienden a la sobreinfección por flora bacteriana y se cubren de costras melicéricas muy características (Figura 13).

Rasgos faciales

El niño atópico suele tener una serie de rasgos faciales que son útiles para el diagnóstico, como la presencia de un doble pliegue palpebral inferior (pliegue de Dennie-Morgan), ojeras oscuras, palidez periorifical y, en casos intensos, alopecia de cola de ceja (signo de Hertoghe), debido al rascamiento sistemático (Figuras 14 y 15).



Figura 12. Eccema deshidrótico: detalle de la hiperlinealidad palmar.



Figura 13. Eccema numular sobreinfectado con flora bacteriana.

Complicaciones

Eritrodermia atópica

Sus características clínicas son las de una dermatitis atópica, pero generalizada por todo el cuerpo, es decir un eritema finamente descamativo sobre el que llaman la atención las excoriaciones por rascamiento, debido al intenso prurito. En general hay un cuadro previo de dermatitis atópica localizada y un antecedente cercano de exposición a factores desencadenantes, como frío, sequedad, infección o tratamiento inadecuado. Puede ocurrir a cualquier edad, incluso en adultos, pero lo más frecuente es que se den en la infancia, en especial entre las 4 y 12 semanas (6).

Para el diagnóstico correcto es muy útil observar los rasgos atópicos del niño eritrodérmico, como el doble pliegue de Dennie-Morgan, las ojeras oscuras, la sequedad cutánea, el hiperplegado palmo-plantar.

VALORACIÓN DE INTENSIDAD: ÍNDICE SCORAD

Debido a las variaciones de la enfermedad con la edad y las distintas presentaciones clínicas particulares, siempre ha sido un reto y una dificultad establecer un método universal de valoración de la intensidad de la dermatitis atópica.

Este reto aún no ha sido resuelto de manera satisfactoria para todos los grupos de trabajo interesados en dermatitis atópica y menos aún para el clínico práctico enfrentado a este problema.

En Europa el *European Task Force on Atopic Dermatitis* (7) diseñó y aprobó por consenso el denominado SCORAD en el que se valoran tanto la intensidad de los síntomas objetivos como la extensión de las lesiones. Se incluye también una valoración subjetiva de los síntomas picor y trastornos del sueño.

Con la aplicación de este método de valoración se obtiene una puntuación que clasifica a la dermatitis atópica en tres grupos:

- Leve de 0 a 25 puntos
- Moderada de 25 a 50 puntos
- Grave mayor de 50 puntos

La aplicación del SCORAD es bastante sencilla, existe un atlas y un programa de ordenador para valorar la intensidad de las lesiones y para facilitar el cálculo matemático (Figura 16).

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS

INSTITUTION: _____
 PHYSICIAN: _____

Last Name: _____ First Name: _____
 Date of Birth: ____/____/____ DD/MM/YY
 Date of Visit: ____/____/____

Topical Steroid used:
 Potency (brand name): _____
 Amount / Month: _____ (6)
 Number of flares / Month: _____

Figures in parenthesis for children under two years

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema/darkening		INTENSITY ITEMS (average representative area)
Edema/papulation		0= absence
Oozing/crust		1= mild
Excortiation		2= moderate
Lichenification/prurigo		3= severe
Dryness*		* Dryness is evaluated on uninvolved areas

A: EXTENT Please indicate the area involved _____

B: INTENSITY _____

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS _____

Objective SCORAD: $A/5+7B/2$ = _____ /83

SCORAD: $A/5+7B/2+C$ = _____ /103

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)
 PRURITUS (01010) _____ 0 _____ 10
 SLEEP LOSS (01010) _____ 0 _____ 10

TREATMENT: _____

REMARKS: _____

Figura 16. SCORAD



Figura 14. Facies atópica: pliegue palpebral, palidez centrofacial y ojeras.

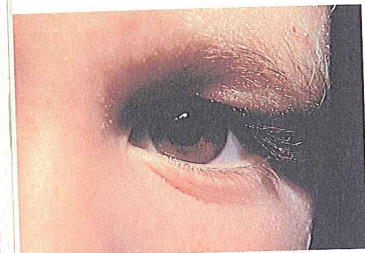


Figura 15. Detalle del pliegue de Dennie-Morgan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krafchik BR. Eczematous Dermatitis. En: Pediatric Dermatology. Schachner LA, Hansen RC. Vol 1. Churchill Livingstone 1997: 685-720.
2. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. Acta Derm Venereol (Stockh) 1980; 92 suppl:44-47.
3. Bohme M, Svenson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2 year-olds exhibit? J Am Acad Dermatol 2000; 43: 785-792.
4. Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. Pediatr Clin North Am 1991; 38: 763-789.
5. Honeyman J. Dermatitis atopica II. Aspectos clinicos. Med Cut Iber Lat Am 1998; 26: 1-30.
6. Ferrandiz C. Eritrodermias infantiles. Biblioteca de Dermatología. Schering. Madrid. Grupo Aula Médica 1994.
7. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis; The SCORAD Index. Dermatology 1993; 186: 23-31.

Dermatitis Atópica

Dermatitis atópica. Enfermedades asociadas

J.C. MORENO GIMÉNEZ
A. VÉLEZ GARCÍA-NIETO

La dermatitis atópica está lejos de ser un proceso simplista en cuanto a su etiología y, aunque parezca lo contrario, en cuanto a su clínica, ya que sus posibles manifestaciones no quedan restringidas a lo que podríamos llamar sus expresiones "clásicas", sino que es un terreno propicio para el desarrollo de otro tipo de enfermedades. Unas son consecuencia de la propia diátesis atópica de la que forman parte, otras, asociaciones frecuentes, sin que tengan una base etiopatogénica común que puedan explicarla, y otras, en fin, derivan de los trastornos inmunológicos que forman parte de la enfermedad.

No cabe duda de que la dermatitis atópica se asocia especialmente a asma y rinitis alérgica, lo que constituye lo que ha dado en llamarse tríada atópica (1), pero también puede hacerlo a muy distintos procesos, como veremos a continuación.

INFECCIONES

Los pacientes con dermatitis atópica son especialmente susceptibles de padecer infecciones, tanto bacterianas y micóticas como virales. Esta tendencia puede explicarse por muy diversos hechos que aparecen en la dermatitis atópica (2): disrupción de la barrera cutánea, pérdida de los mecanismos innatos de defensa por alteración en la composición lipídica (β - defensinas), cambios en el pH cutáneo y reducción de las respuestas defensivas frente a las infecciones.

Infecciones bacterianas

Las bacterias pueden actuar sobre la piel atópica de distintas formas: produciendo una colonización excesiva, ocasionando una infección propiamente dicha o exacerbando la dermatitis atópica.

Está suficientemente demostrado que la piel atópica es colonizada por estafilococo dorado; de hecho más del 90% de los pacientes con dermatitis atópica lo presentan en su piel (3). Un estudio longitudinal demuestra que esta colonización se produce en

piel afecta si la comparamos con piel normal, pudiendo incluso constatarse si estudiamos zonas anatómicas consideradas como las idóneas para el acantonamiento del germen (fosas nasales, pliegues) (4). De todo ello podemos deducir porqué las infecciones cutáneas (impétigo y foliculitis) son más frecuentes en los pacientes atópicos que en los que no lo son, pero además tenemos que considerar que por la vía de los superantígenos puede producirse agravamiento de la enfermedad, ya que la mayoría de las cepas de estafilococo dorado aislados en los pacientes atópicos son productores de los mismos (2,5) Muchos autores piensan, y personalmente compartimos la idea, que la utilización de antibióticos asociados a esteroides en las formas agudas del proceso ayudan al control de la enfermedad, debido a la disminución de la flora bacteriana cutánea (6).

Esta tendencia a la parasitación bacteriana ha sido ligada incluso a la aparición de infecciones sistémicas como endocarditis (7), osteomielitis (8) y glomerulonefritis (9). Así mismo, las alteraciones inmunológicas de los pacientes con dermatitis atópica les hacen susceptibles de generar reacciones mediadas por superantígenos; de hecho se ha demostrado una mayor tendencia de este grupo de enfermos, 9 veces superior a la población control (10), a desarrollar enfermedad de Kawasaki. Otros tipos de infecciones bacterianas se han ligado a la atopia, así recientemente Corrado y cols (11) demuestran una correlación entre anticuerpos frente a *H. pilory* y dermatitis atópica, muy especialmente en aquellos pacientes que mostraban alergia alimentaria, hecho que sin duda precisa de estudios más amplios.

Infecciones virales

Los más veteranos en la especialidad conocemos la prohibición de vacunar a los niños atópicos frente a la viruela, ya que podía desencadenar cuadros importantes capaces de llevar al paciente a la muerte (erupción variceliforme de Kaposi). Actualmente también sabemos cómo las infecciones por el virus del herpes simple son más intensas en este grupo de pacientes, pudiendo llegar a producir cuadros diseminados (*eccema herpeticum*), asimismo importantes. Este tipo de complicación parece

Dermatitis Atópica

ligada al HSV-1, concretamente a genotipos F1 y, muy especialmente, a F35 (12). Recientemente se describe un caso de eczema herpético durante el tratamiento de una paciente con tacrolimus (13), lo que debe interpretarse no como una complicación del tratamiento sino como una incapacidad del medicamento para frenarla.

Una mayor predisposición a padecer otro tipo de infecciones virales ha sido relacionada con la atopia. En este sentido se reconoce que la presencia de verrugas o *molluscum contagiosum* es más prevalente en este grupo de población (14), sin embargo no todos los estudios soportan esta presunción (15), la frecuencia de las verrugas en la edad infantil, y sobre todo la escasez de estudios sobre el tema pueden justificar esta contradicción.

Infecciones micóticas

Es clásico el estudio de Svjgaard y cols (16) en el que demuestran que la existencia de antecedentes de atopia era un factor de riesgo a la hora de padecer tinea pedis. Este estudio ha sido corroborado por otros (17, 18) y nosotros mismos (19) encontramos una mayor prevalencia de tinea faciei en niños atópicos. Recientemente, se ha vinculado la participación *Malassezia Furfur* en la aparición de ciertas formas de dermatitis atópica (dermatitis de cabeza y cuello) a través tanto de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, y en concreto por la presencia de anticuerpos Ig E frente a dicho hongo (20), como por sensibilidad de contacto frente a esta levadura (21). Este proceso se caracteriza por una localización electiva (cabeza, cuello y hombros), un intenso prurito y una escasa, cuando no nula, respuesta a los tratamientos habituales. El uso de ketoconazol suele ser efectivo (22), si bien, recientemente, Bäck y Barstoik (23), a pesar de su inicial optimismo (22), realizan un estudio a doble ciego, con ketoconazol vs corticosteroides, en pacientes con dermatitis atópica portadores de anticuerpos positivos frente a *Malassezia Furfur* y aunque los anticuerpos disminuyen en el grupo tratado con el antimicótico, no se obtuvo la mejoría clínica obtenida con los corticoides.

TRASTORNOS DE LA QUERATINIZACIÓN

Ictiosis vulgar

Clásicamente se ha establecido que entre el 30 y el 50% de los casos de dermatitis atópica se asocian a una ictiosis vulgar. Esta cifra puede estar sobrevalorada sobre la base de que en muchas ocasiones es difícil establecer el límite entre la piel seca, propia de los atópicos, y una verdadera ictiosis vulgar. El diagnóstico de esta genodermatosis se puede establecer mediante microscopía electrónica en base a la demostración de gránulos de queratohialina escasos y anormales tanto en piel sana como aparentemente enferma. Utilizando este criterio Fartasch y cols (24) encuentran esta asociación en sólo un 4% de los pacientes estudiados por ellos, por lo que es posible que a medida que se establezcan criterios diferenciales reales entre estos dos procesos, su asociación no sea tan frecuente como en un principio se había establecido.

Queratosis pilar

La queratosis pilar (Figura 1) no es un síntoma exclusivo de la dermatitis atópica, ya que es un signo habitual en la población infantil y en otros defectos de la queratinización, habiéndose descrito asociado a alteraciones en el brazo corto del cromosoma 18 (25).



Figura 1. Lesiones de queratosis pilar en paciente con dermatitis atópica.

Dermatitis Atópica

Palmas hiperlineales

Las palmas hiperlineales se han asociado tanto a dermatitis atópica como a ictiosis vulgar (24, 26, 27), sin embargo actualmente se consideran como un marcador fenotípico de la dermatitis atópica.

Queratosis punctata palmo-plantar

La queratosis punctata palmo-plantar se asocia de forma significativa a atopia, especialmente en la población negra (28).

Síndrome de Netherton

El síndrome de Netherton se caracteriza por la asociación de tricorrexia invaginada, atopia e ictiosis lineal circunfleja, aunque se han descrito otros tipos de ictiosis. Es de herencia autosómica recesiva con una mayor expresión en mujeres (29).

Clínicamente el síndrome de Netherton se caracteriza por afectar fundamentalmente a niñas en las que se aprecian signos o antecedentes de atopia, lesiones ictiosiformes (Figuras 2 y 3) características, en las que lo más llamativo es la presencia de un doble halo de descamación en los bordes de las placas (ictiosis lineal circunfleja) y un pelo escaso, frágil, que demuestra la típica imagen en pelo de bambú (*tricorrexia invaginata*) al examen microscópico. Aunque la *tricorrexia invaginata* es el hallazgo más común, en el síndrome de Netherton se han encontrado otras alteraciones pilosas, como *tricorrexia nodosa*, *pili torti*, nódulos de torsión, *pili bifurcati* (Figura 4), etc... Se han descrito otros síntomas, algunos consecuencia de la diátesis atópica de estos pacientes (eritema perioral con maceración, liquenificación de pliegues), distrofias ungueales y lesiones verrucosas e hiperpigmentadas, semejantes a la acantosis nigricans, en las axilas. En el 16% de los pacientes hay alteraciones de la inteligencia (30).

El tratamiento es poco efectivo, tan sólo el uso de cremas exfoliantes y emolientes, especialmente el lactato amónico al 12%, pueden proporcionar alguna mejoría. Recientemente se ha empleado el calcipotriol (31) con buenos resultados pero la experiencia es muy escasa. El uso de retinoides es controvertido, ya que junto a casos

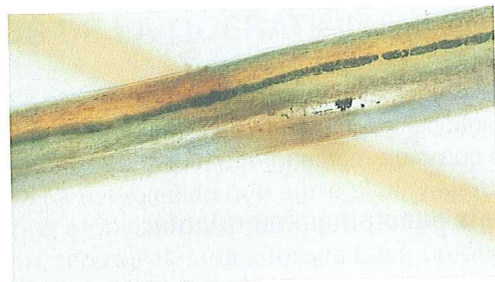


Figura 2. Paciente con síndrome de Netherton: Lesiones ictiosiformes.



Figura 3. La misma paciente con lesiones semejantes, cambiantes, en pocas semanas.

Figura 4. Pili multifibricati de la paciente.



en los que se ha descrito mejoría a dosis bajas (32) se han comunicado otros con franco empeoramiento, hasta tal punto que para Sinclair y cols (29) el empeoramiento de un cuadro ictiosiforme con retinoides debe hacer pensar en esta enfermedad; posiblemente las características atópicas de este tipo de piel pudieran explicar esta situación.

OTRAS DERMATOSIS

Alopecia areata

La alopecia areata es, como la dermatitis atópica, un proceso con connotaciones inmunes, cuya asociación ha sido muy controvertida. La atopia es un factor manejado en esta enfermedad, hasta tal punto que Ikeda en 1965 establece cuatro tipos de alopecia areata:

- I.- Tipo común
- II.- Tipo atópico
- III.- Tipo hipertensivo
- IV.- Tipo combinado

A pesar de ello, el papel de la atopia en los enfermos con alopecia areata no está bien establecido. Para algunos autores esta vinculación no existe, mientras que para otros no sólo es evidente (33) sino que sería la determinante de: comienzo precoz, desarrollo de formas más agresivas y resistencia al tratamiento (34).

Dermatitis Atópica

Vitíligo

Se han descrito distintas enfermedades autoinmunes asociadas a vitíligo (tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison, anemia perniciosa etc.), siendo para algunos autores, la dermatitis atópica una asociación frecuente. Las lesiones hipocromicas, "semejantes al vitíligo", han demostrado que tienen una mayor prevalencia en los pacientes atópicos que en la población normal (35).

Psoriasis

Psoriasis y dermatitis atópica son dos procesos frecuentes que en algunas ocasiones se han descrito de forma conjunta (36). Esta coincidencia se considera accidental, ya que estudios de series más amplias han demostrado que sólo en el 0,14% se padecen de forma conjunta estas enfermedades (37), cifra que es compatible con la esperada por azar.

Foliculitis eosinofílica

Magro y cols (38) describen una forma peculiar, necrótica, de foliculitis eosinofílica que tiene una clara incidencia en pacientes atópicos.

Otras alteraciones cutáneas

Otras alteraciones cutáneas como pitiriasis alba (dartros volante), dermatitis palmar juvenil, alopecia de cola de ceja (signo de Hertoghe), pseudoquistes de cartílagos, etc., han sido descritos como parte integrante de la atopia (39).

ALTERACIONES OCULARES

Distintas enfermedades oculares se han ligado a la dermatitis atópica, fundamentalmente queratoconjuntivitis, cataratas e incluso glaucoma, pudiendo desarrollar cuadros de gravedad muy variable, que pueden incluso llevar a la ceguera (40).

Quizás el aspecto más estudiado sea el de la catarata, para algunos denominada catarata atópica de Andogsky, que ha llegado a establecerse hasta en el 4% de la enfermedad cutánea, si bien esta cifra se incrementa hasta el 16% si se consideran sólo las formas graves de dermatitis atópica (41), ya que su aparición parece ir ligada a los brotes intensos de la enfermedad. Suele iniciarse en edades tempranas, 15-25 años, de forma bilateral, con la aparición de glóbulos translúcidos y pequeñas opacidades frente a la cápsula posterior. Su evolución es lenta y progresiva. La causa no ha sido establecida, si bien algunos autores abogan por una alteración en la función del epitelio de la lente (42), aunque no debemos descartar el uso de corticoides en el tratamiento de la enfermedad (40).

ALTERACIONES DIGESTIVAS

Ya hemos comentado la reciente relación de la enfermedad con la presencia de una infección por *H. pylori* (11). Cafferelli y cols (43) descubren en su estudio una mayor presencia de síntomas digestivos en niños atópicos que en la población normal, en forma de vómitos, regurgitaciones y especialmente diarreas. Los autores encuentran relación entre los síntomas digestivos y cutáneos, así como con la ingesta de determinados alimentos, por lo que estos síntomas pudieran deberse a una intolerancia alimentaria.

Existen trabajos que (44) demuestran una alteración en la absorción digestiva en los pacientes atópicos, posiblemente ligada a un fallo en la flora intestinal que determinaría el paso, a través de la vía digestiva, de sustancias capaces de inducir reacciones de hipersensibilidad. Incluso algunos autores (45, 46) han demostrado que la suplementación dietética con bacterias intestinales probióticas influye positivamente sobre el desarrollo de la enfermedad. Es una interesante teoría que adquirirá, o no, veracidad cuando se realicen mayores estudios sobre el tema.

LINFOMAS

Distintos autores han demostrado coexistencia de dermatitis atópica con linfomas cutáneos de células T, tanto en micosis fungoide (47)

Dermatitis Atópica

como con síndrome de Sézary (48, 49), sin que se haya llegado a establecer que exista una verdadera asociación entre ambos procesos.

TRASTORNOS PSÍQUICOS

Aunque el estrés y las situaciones de angustia tienen una indudable influencia sobre la dermatitis atópica (50), también es posible que existan alteraciones psíquicas en los pacientes atópicos (51), especialmente cuadros depresivos. Para algunos autores no cabe duda de la presencia de una personalidad atópica: inquietud, inestabilidad emocional, hipersensibilidad afectiva, inadecuación, sentimientos de inferioridad etc. (52), así como de la presencia de trastornos del sueño, que pueden influir sobre la evolución de la enfermedad (53).

TRASTORNOS GENÉTICOS Y METABÓLICOS ASOCIADOS A DERMATITIS ATÓPICA

Siguiendo a Giménez y Jeremías (54), comentaremos en primer lugar las entidades clínicas asociadas a dermatitis atópica y posteriormente las inmunodeficiencias primarias con signos de dermatitis atópica.

Entidades clínicas asociadas a DA

Síndromes genéticos

Ya hemos comentado los casos asociados a síndromes ictiosiformes, por lo que no nos reiteraremos en los comentarios.

Fenilcetonuria (oligofrenia fenilpirúvica)

Es una enfermedad de carácter hereditario, autosómica recesiva, motivada por un déficit de la fenil-alanina-hidroxilasa, lo que determina un aumento de la fenilalanina en sangre y de sus metabolitos en orina (ácidos fenilacético y fenilpirúvico). Como consecuencia de esta alteración metabólica los niños desarrollan alteraciones neurológicas, en el crecimiento y retraso mental, así como participación cutánea en forma de

una piel con alteraciones en la pigmentación y lesiones que se asemejan a la dermatitis atópica, si bien nunca se ha detectado esta metabopatía en los pacientes con atopia. El diagnóstico perinatal y la instauración de la dieta adecuada evita el desarrollo de la enfermedad.

Enfermedad de Hurler

Es una enfermedad autosómica recesiva, muy poco frecuente, que se incluye dentro del grupo de las mucopolisacaridosis, caracterizada por un déficit de -Liduronidasa y el consiguiente aumento urinario de sulfato de dematano y de heparano. Es un proceso de muy mal pronóstico ya que la mayoría de los enfermos fallecen antes de los 10 años de edad. Clínicamente se caracteriza por: opacidades corneales, hepatoesplenomegalia, deformaciones esqueléticas (disostosis múltiple) que determinan estatura baja y rigidez de articulaciones, rasgos faciales burdos, lengua grande, engrosamiento de la piel e hipertrichosis. En algunas ocasiones se ha descrito un cuadro cutáneo en todo superponible a la dermatitis atópica (55).

Síndrome de Dubowitz

Caracterizado por una herencia autosómica recesiva se define principalmente por una estatura corta y una facies típica, constituida por microcefalia, frente alta e inclinada, asimetría facial, epicanto, blefarofimosis, micrognatia, orejas prominentes de baja implantación, ptosis palpebral y nariz sobresaliente. Con menos frecuencia se aprecian otras malformaciones, como clinodactilia, sindactilia, hipospadias, criptorquidia y especialmente una piel gruesa y eccematosa (56) o ictiosiforme (57) e incluso con tendencia a la aparición de queloides espontáneos (58).

Otros procesos

Como la displasia ectodérmica anhidrótica, la eritrodermia ictiosiforme congénita y la enteropatía a gluten, pueden presentar cuadros eccematosos similares a la dermatitis atópica.

Inmunodeficiencias primarias

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Viene definido por la tríada: eccema, púrpura trombocitopénica e inmunodeficiencia, que provoca infecciones de repetición y una ma-

Dermatitis Atópica

yor tendencia a padecer neoplasias viscerales que ensombrecen el pronóstico. Se caracteriza por una herencia autosómica recesiva ligada al sexo. Las lesiones eccematosas (Figura 5) son las primeras en aparecer, primer mes, con una clínica semejante a la dermatitis atópica, pero con una muy pobre respuesta al tratamiento. Las lesiones purpúricas se ponen de manifiesto en los seis primeros meses de vida, en forma de elementos petequiales difusos, que pueden surgir sobre las lesiones de rascamiento. Las infecciones recidivantes incluyen episodios de forunculosis, otitis, neumonías, meningitis y septicemias bacterianas, siendo especialmente frecuentes las neumocócicas o procesos virales (herpes, citomegalovirus, etc.), debidas a un trastorno inmunológico en forma de alteraciones quimiotácticas de los leucocitos y cambios en las inmunoglobulinas (59).

Síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E

Se caracteriza por un aumento exagerado de la IgE, hasta 10 veces superior a las cifras normales (más de 2.000 UI/ml). Los enfermos sufren infecciones de repetición como consecuencia de una alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos y monocitos, así como aumentos de IgG, IgA, IgM de tipo policlonal y una marcada cifra de anticuerpos IgE antiestafilococo. Estas infecciones son tanto cutáneas como viscerales, y en ellas se implican diversos gérmenes: Estafilococo, Candida, *Aspergillus*, *Haemophilus influenzae* etc. Además de las infecciones, la piel presenta erupciones eccematosas de predominio en el cuero cabelludo y las flexuras muy parecidas a la dermatitis atópica (60).

Para algunos autores el síndrome de Job es en realidad una forma menos intensa de hiperinmunoglobulinemia E, con un fenotipo típico, ya que afecta a mujeres pelirrojas de piel clara y articulaciones hiperextensibles. La utilización de interferon gamma puede suponer una esperanza en el control de las infecciones (61).

La hiperglobulinemia IgE ha sido descrita en infecciones por HIV (62), correlacionándose con la presencia de la erupción papular pruriginosa (PPE), así como con hipersensibilidad a picadura de insectos (63). En una ocasión se ha descrito el síndrome hiper IgE asociado al de Dubowitz (64).



Figura 5. Paciente con síndrome Wiskott-Aldrich y lesiones cutáneas, en este caso semejantes a un prurigo nodular.

Síndrome de Di George o síndrome de los sacos faríngeos tercero y quinto

En algunas ocasiones se ha observado un tipo de herencia autosómica dominante, si bien en la mayoría no se ha demostrado un patrón hereditario. Es un defecto inmunitario producido por una alteración tímica, que se traduce en una ausencia de células T, lo que provoca infecciones reiteradas. Puede, así mismo, encontrarse una ausencia de las glándulas paratiroides, lo que determina una hipercalcemia neonatal y la consecuente aparición de tetania. Los pacientes suelen presentar malformaciones faciales, paladar hendido y anomalías cardíacas (arco aórtico interrumpido o arco aórtico derecho). Desde el punto de vista cutáneo, además de las infecciones cutáneas, pueden aparecer erupciones tipo dermatitis atópica o seborreica (65).

El llamado síndrome de Nezelof es semejante al de Di George, es decir una inmunodeficiencia de células T, con respuesta específica de anticuerpos alterada. Las inmunoglobulinas pueden estar elevadas, normales o incluso bajas (66).

Agammaglobulinemia ligada al sexo o síndrome de Bruton

Al ser un proceso autosómico recesivo ligado al cromosoma X, sólo es padecida por varones que presentan lesiones cutáneas en forma de dermatitis atópica y a veces semejantes a dermatomiositis (67), con ausencia congénita de inmunoglobulinas así como un notable descenso de células T, lo que determina la aparición de infecciones recidivantes de predominio en oído medio, senos, pulmones y piel (68).

Ataxia telangiectasia o síndrome de Louis-Bar

Es un proceso autosómico recesivo, cuyo defecto genético aparece en el cromosoma 11q22. Se caracteriza por telangiectasias mucocutáneas, degeneración cerebelosa y tumores malignos internos. Los niños son normales al nacer, pero paulatinamente van desarrollando un cuadro de ataxia, que se pone de manifiesto con los primeros pasos, marcha de borracho y se va intensificando con la edad hasta producir una invalidez que lleva a los pacientes a necesitar silla de ruedas. Aparecen además disartria, abolición de reflejos y deterioro psíquico progresivo. Las telangiectasias se inician en la conjuntiva y posteriormente afectan a los pabellones auriculares, la ra-

Dermatitis Atópica

íz nasal y las mejillas, pudiendo adoptar una distribución en vesper-tilo e incluso llegar a generalizarse no sólo a la piel sino a las mucosas. Es evocadora la localización en flexuras. Aparecen, además, otras alteraciones cutáneas como canicie precoz, atrofia cutánea, *acantosis nigricans* y lesiones eccematosas (69). Los enfermos con ataxia telangiectasia presentan además un defecto inmunitario tanto humoral como celular, con marcada linfopenia y anergia en los test cutáneos, timo hipoplásico y disminución de inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgG e IM), lo que propicia la aparición de infecciones recidivantes. Desde el punto de vista sistémico podemos encontrar diabetes insulín-resistente, hipogonadismo, agenesia ovárica, con retraso o ausencia de los caracteres sexuales secundarios y disfunción hepática. Sin embargo, lo más llamativo es la gran predisposición a padecer un tumor visceral, lo que llega a producirse en el 38% de los casos, y además en edades muy tempranas. Habitualmente son leucemias o linfomas, pero también pueden desarrollar tumores sólidos: mama, melanomas, tráquea o bronquios. Por todo ello es fácil suponer que el pronóstico es malo y que los pacientes fallecen antes de la segunda década de vida. (70).

Síndrome de Schwachman

Puede presentar lesiones eccematosas, semejantes a la dermatitis atópica, aunque principalmente se caracteriza por una insuficiencia pancreática exocrina, neutropenia, disostosis periféricas con retraso del crecimiento (71) y neutropenia, que conlleva las consiguientes infecciones de reiteración. El tratamiento con hormona del crecimiento no parece útil, a pesar de encontrarse disminuida la GH, debido a la existencia de alteraciones metafisarias (72).

Enfermedad granulomatosa crónica

Este proceso, caracterizado por un defecto en la función fagocítica, cursa con lesiones eccematosas de predominio en la cara, el cuero cabelludo y el cuello, junto a infecciones granulomatosas recidivantes que afectan a huesos largos, hígado, pulmones y tejido linfoide (linfadenitis supurativa), generalmente provocadas por estafilococo dorado coagulasa positivo. Los pacientes suelen presentar hipergammaglobulinemia tipo IgG, IgM e IgA con IgE normal, en contra de lo que ocurre en el síndrome de Job.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diepgegen TI, Fartasch M. Acta Derm Venereol (Stochk)1992; 176 (supl):13-18.
2. Leung DY. Atopic dermatitis and the immune system: The role of superantigens and bacterias. J Am Acad Dermatol 2001;45:S13-S16.
3. Leyden JE, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1974;90:525-30.
4. Seymuor JL, Keswick BH, Milligan MC et al. Clinical and microbial effects of cloth, cellulose core, and cellulose core/absorvent gel diapers in atopic dermatitis. Pediatrician 1987;14(Suppl 1):39-43.
5. Bunikowski R, Mielke MEA, Skarabis H et al. Evidence for a disease-promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2000;105:814-9.
6. Lever R, Hadley K, Downey D et al. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. Br J Dermatol 1988;119:189-98.
7. Conway DS, Taylor AD, Burell CJ. Atopic eczema and staphylococcal endocarditis: time to recognize an association? Hosp Med 2000; 61:356-7.
8. Sahrma AK. Atopic dermatitis and Staphylococcus aureus-induced osteomyelitis a particular association in a case. Pediatr Dermatol 1997;14:453-5.
9. Kobayashi S, Ikeda T, Okada H et al. Endemic occurrence of glomerulonephritis associated with streptococcal impetigo. Am J Nephrol 1995;15:356-60.
10. Brosius CL, Newburger JW, Burns JC et al. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 1988;7:863-6.
11. Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C et al. Helicobacter pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2000;11:101-5.
12. Ueme K, Yoshida M, Sakaoka H. Comparison of the association with eczema herpeticum in the two predominant genotypes of herpes simplex virus type 1. J Med Virol 1996;49:320-32.
13. Lubbe J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0,1% tacrolimus ointment. Dermatology 2000;201:249-51.
14. Keipert JA. The association of molluscum contagiosum and infantile eczema. Med J Aust 1971;30:1:267-70.
15. Williams H, Pottier A, Strachan D. Are viral warts seen more commonly in children with eczema? Arch Dermatol 1993;129:717-20.
16. Svejgaard E, Christophersen J, Jelsdorf HM: Tinea pedis and erythrasma in Danish recruits. Clinical signs prevalence, incidence and correlation to atopy. J Am Acad Dermatol 1986;14:993-9.
17. Jang KA, Chi DH, Choi JH et al. Tinea pedis in Korean children. Int J Dermatol 2000;39:25-7.
18. Wanke NC, Wanke B, Gomes CL et al. Dermatofitoses e atopia. Med Cut ILA 1988;16:373-5.
19. Jorquera E, Moreno JC, Camacho F-Tinea faciei: Etude épidémiologique. Ann Dermatol Venereol 1992,119:101-104.
20. Lindberg M, Magnusson CGM, Zargari A et al. Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast Malassezia furfur by phage surface display technology. J Invest Dermatol 1999;113:156-61.
21. Rokugo M, Tagami H, Usuba Y et al. Contact sensitivity to Pityrosporum ovale in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol 1990;126:627-32.
22. Bäck O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. Arch Dermatol Res 1995;287:448-51.
23. Bäck O, Barstoik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. JEADV 2001;15:34-8.
24. Fartasch M, Diepgegen TL, Hornstein OP. Atopic dermatitis – ictiosis vulgaris – hyperlinear palms – an ultrastructural study. Dermatologica 1989;178:202-5.
25. Zouboulis CC, Stratakis CA, Rinck G et al. Ulerythema ophryogenes and keratosis pilaris in a child with monosomy 18p. Pediatr Dermatol 1994;11:172-5.
26. Uhara M, Hayashi S. Hyperlinear palms: association with ichthyosis and atopic dermatitis. Arch Dermatol 1981;117:490-1.
27. Fartasch M, Diepgegen TL, Hornstein OP. Are hyperlinear palms and dry skin signs of a concomitant autosomal ichthyosis vulgaris in atopic dermatitis? Acta Derm Venereol (Stochk) 1989;144 (Supl.)143-5.
28. Anderson WA, Elam MD, Lambert WC. Keratosis punctata and atopy. Report of 31 cases with a prospective study of prevalence. Arch Dermatol 1984;120:884-90.
29. Sinclair RD, Banfield CC, Dawber RPR. Handbook of diseases of the hair and scalp. Blackwell Sc. London 1999.
30. Judge MR, Morgan G, Harper JI. A clinical and immunological study of Netherton's syndrome. Br J Dermatol 1994;131:615-21.
31. Lucker GP, Steijen PM, Suykerbuyk EJ. Flow-cytometric investigation of epidermal cell characteristics in monogenic disorders of keratinization and their modulation by topical calcipotriol treatment. Acta Derm Venereol 1996;76:97-101.
32. Hartschuh W, Hausser I, Otzloot D. Erfolgreiche retinoid therapie des Netherton syndroms. Hautarzt 1989;40:430-3.
33. Camacho F, Rodríguez A, García B. Estudio clínico y epidemiológico de la alopecia areata en el sureste de España. Actas Dermosifiliograf 1992;83:347-9.
34. Prigent F, Civatte J. Atopie et syndromes associes. Ann Dermatol Venereol 1982; 109:341-53.
35. Nader-Djalal N, Ansarin K. Hypopigmented skin lesions associated with atopic dermatitis in asthma. J Astma 1996;33:231-8.
36. Sinka L, Pruzinec P. Psoriasis vulgaris and its relation to atopy. Bratisl Lek Listy 1995;96:131-3.
37. Christofers E, Henseler T. Contrasting diseases patterns in psoriasis and atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 1987;279 (Suppl):S48-51.
38. Magro CM; Crowson AN. Necrotizing eosinophilic folliculitis as a manifestation of the atopic diathesis. Int J Dermatol 2000;39:672-7.
39. Fernández JM, Manrique A, Alonso F. Patologías asociadas y complicaciones. En Dermatitis atópica de Fernández Vozmediano JM. Jarpuyo Ed. Madrid 1994:65-78.

Dermatitis Atópica

40. Vie R. Glaucoma and amaurosis associated with long-term application of topical corticoids to the eyelids. *Acta Derm Venereol* 1980;60:541-2.
41. Uhera M, Amemiya T, Arai M. Atopic cataracts in a Japanese population with special reference to factors possibly relevant to cataract formation. *Dermatologica* 1985;170:180-4.
42. Matsuo T, Saito H, Matsuo N. Cataract and aqueous flare levels in patients with atopic dermatitis. *Am J Ophthalmol* 1997;124:36-9.
43. Caffarelli C, Cavagni G, Derrui FM et al. Gastrointestinal symptoms in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1998;78:230-4.
44. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:985-90.
45. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;1:1-8.
46. Isolauri E. Intestinal involvement in atopic disease. *J R Soc Med* 1997;90(Suppl 30):15-20.
47. Lange-Vejlsgaard G, Ralfkiaer E et al. Fatal cutaneous T cell lymphoma in a child with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:954-8.
48. Abel EA, Nickoloff BJ, Shelby DM et al. Tumor stage mycosis fungoides in a patient treated with long-term corticosteroids for asthma and atopic-like dermatitis. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:1089-93.
49. Van Haselen CW, Toonstra J, Preesman AH et al. Sezary syndrome in a young man with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999;140:704-7.
50. Kodama A, Horikawa T, Suzuki T et al. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great Hanshin earthquake. *Allergy Clin Immunol* 1999;104:173-6.
51. Timonen M, Hakko H, Miettinen J et al. Association between atopic disorders and depression: findings from the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Am J Med Genet* 2001;105:216-7.
52. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D. Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. *Psychother Psychosom* 2001;70:6-16.
53. Bartlett LB, Westbrook R, White JE. Sleep patterns in children with atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1997;77:446-8.
54. Giménez JM, Jeremías FJ. Trastornos genéticos y metabólicos asociados a dermatitis atópica. En: Fernández Vozmediano JM, ed. *Dermatitis atópica*. Jarpyo Ed. Madrid 1984:79-90.
55. Fynlayson LA. Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II) *Pediatr Dermatol* 1990;7:150-2.
56. Mohrenschlager M, Beham A, Abeck et al. Atopic eczema in monozygotic twins with Dubowitz syndrome. *Br J Dermatol* 1998;138:1091-2.
57. Kato T, Komatsu H, Sakakibara A et al. Ichthyosiform eruption in a patient with Dubowitz syndrome. *Pediatr Dermatol* 1995;12:130-3.
58. Paradisi M, Angelo C, Conti G et al. Dubowitz syndrome with keloidal lesion. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:425-7.
59. Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20:61-86.

Dermatitis Atópica

60. Hill HR. The syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am J Child* 1982;136:767-71.
61. Jeppson JD, Jaffe HS, Hill HR. Use of recombinant human interferon gamma to enhance neutrophil chemotactic responses in Job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *J Pediatr* 1991;118:383-7.
62. Blanche P, Bachmeyer C, Buvry C et al. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:106-7.
63. Rosatelli JB, Roselino AM. Hyper-IgE, eosinophilia and immediate cutaneous hypersensitivity to insect antigens in the pruritic papular eruption of human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 2001;137:672-3.
64. Antoniadou K, Hatzistilianou M, Pitsavas G et al. Coexistence of Dubowitz syndrome and Hyper-IgE syndromes: a case report. *Eur J Pediatr* 1996;155:390-2.
65. Archer E, Chuang TY, Hong R. Severe eczema in a patient with DiGeorge's syndrome. *Cutis* 1990;45:455-9.
66. García MC, Fontan G, Escobar H et al. S. de Nezelof con inmunodeficiencia secundaria. *Ann Esp Pediatr* 1997;10:19-26.
67. Thyss A, el Baze P, Lefebvre JC et al. Dermatomyositis-like syndrome in X-linked hyperimmunoglobulinemia. Case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol (Stockh.)* 1990;70:309-13.
68. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985;64:145-56.
69. Moreno JC. Genodermatosis con capacidad de degeneración. Monografías para MIR en Dermatología. DRUG Ed. Madrid 1996.
70. Tsao H. Update on familial cancer syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:939-69.
71. Mc Leannan TW, Steinbach HL. Schwachman's syndrome: the broad spectrum of bony abnormalities. *Radiology* 1974;112:167-73.
72. Marseglia GL, Bozzola M, Marchi A et al. Response to long-term HGH therapy in two children with Schwachman-Diamond syndrome associated with GH deficiency. *Horm Res* 1998;50:42-5.

Diagnóstico de la dermatitis atópica

A. TORRELO FERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

Aunque muchos dermatólogos efectuamos el diagnóstico de dermatitis atópica en varias ocasiones a lo largo del día creo que muy pocos de nosotros reflexionamos sobre qué estamos diagnosticando en realidad, de forma a veces casi rutinaria. Si partimos de la base de que no se ha podido definir ni poner límites a la dermatitis atópica, y consideramos que no hay ninguna prueba diagnóstica objetiva que ofrezca una mínima sensibilidad o especificidad, creo que todos coincidiremos en el hecho de que la única arma de que disponemos para diagnosticar esta enfermedad es nuestro criterio clínico.

No olvidemos, igualmente, que nuestro criterio clínico está fuertemente influenciado por nuestra formación, nuestra escuela, nuestro medio de trabajo, nuestra colaboración con otros especialistas, el ámbito de pacientes en el que nos movemos y numerosas razones de índole personal (perspicacia, inteligencia, grado de entrenamiento, solidez de conocimientos, etc.) y circunstancial (estado de ánimo, estado de salud, etc.).

Por otro lado, pocas enfermedades hay en dermatología que sean tan heterogéneas y variables en el tiempo como la dermatitis atópica. En el diagnóstico, estudio y tratamiento de la dermatitis atópica hay implicadas varias especialidades, como pediatría, alergología y dermatología, cuyos criterios, conocimientos, percepciones, opiniones, formas de actuación y, por qué no decirlo, también vicios y prejuicios, son diferentes, lo que condiciona maneras de ver y de actuar que en muchas ocasiones llegan a ser verdaderamente antagónicas.

Finalmente, las variaciones de la enfermedad dependiendo de la edad y de la raza, así como las diferencias ambientales y culturales, también añaden un factor de confusión, que impide que los diferentes médicos implicados en el estudio de la dermatitis atópica hablemos el mismo idioma.

Así, en esta compleja torre de Babel, se imbrican numerosos sofismas. Desde los tiempos del prurigo-eccema constitucional o el *eccema flexurarum* hasta la fecha, hemos venido agrupando

síntomas y signos dermatológicos en un gran baúl, en el que prácticamente caben casi todas las formas de eccemas infantiles. Con todo ello, hemos llamado a ese gran baúl dermatitis atópica, y aún ni siquiera nos hemos puesto de acuerdo en si ése es el nombre más adecuado o si la enfermedad debería llamarse 'dermatitis' o 'eccema'. Hemos sacado de ese baúl pacientes con enormes diferencias entre ellos y sobre los que hemos realizado investigaciones para buscar una causa común para todos. Por supuesto, como era de esperar, se ha conseguido acumular mucha información, pero no sabemos cuáles de los datos que hemos obtenido son reales y cuáles no, lo que nos arrastra a una rémora de creencias, axiomas y tendencias de las que aún seguimos sin poder salir.

Aún no hemos conseguido responder a las cuestiones más obvias sobre la dermatitis atópica, como si la alimentación tiene alguna influencia sobre la misma, el valor de las pruebas epicutáneas y de prick en los pacientes, el vínculo de unión de la dermatitis atópica con otras reacciones de tipo alérgico, y otras muchas. Hemos pretendido tener muchas respuestas, cuando en realidad es más difícil plantear las preguntas que las respuestas que podamos obtener. Todo nuestro conocimiento sobre la dermatitis atópica da la impresión de estar edificado sobre unos pies de barro.

El principal obstáculo para el estudio de la dermatitis atópica ha sido nuestra limitada capacidad para delimitar el diagnóstico. Si no podemos definir los límites de una enfermedad, ¿cómo vamos a identificarla? Cuando no existe una única prueba de laboratorio o de imagen para realizar un diagnóstico, la opción más inmediata es identificar unos cuantos criterios clínicos, llamados criterios diagnósticos, de tal forma que, si un paciente cumple un número determinado de ellos, puede ser etiquetado como caso clínico. En este sentido, los criterios de Hanifin y Rajka (ver después), supusieron un avance espectacular, ya que al menos permitían identificar un grupo de pacientes que resultara homogéneo para los estudios que se realizaran sobre la enfermedad. No cabe duda de que estos criterios diagnósticos son poco prácticos para la clínica diaria, pero suponen al menos un punto de partida para poder realizar estudios que ofrezcan resultados fiables. Existen numerosos estudios sobre dermatitis atópica que proporcionan resultados ampliamente con-

Dermatitis Atópica

tradictorios; en este caso, debemos ser críticos, en primer lugar, con la forma de elegir la muestra.

Los criterios de Hanifin y Rajka incluyen alrededor de 30 manifestaciones clínicas y, por tanto, es difícil imaginar que unos criterios tan exhaustivos puedan ser operativos y, a su vez, son difíciles de validar. En los últimos años, un Grupo de Trabajo inglés ha propuesto unos criterios más sencillos, sobre los que se han establecido una sensibilidad y especificidad, y han sido validados (ver después).

Desde hace mucho tiempo sabemos que hay una gran heterogeneidad entre los pacientes con dermatitis atópica. Esta heterogeneidad afecta a la definición íntima de la enfermedad, como es su asociación a una 'diátesis', predisposición o 'fondo' atópico. De hecho, muchos pacientes que son diagnosticados de dermatitis atópica y que incluso cumplen los criterios diagnósticos más estrictos, no son verdaderamente atópicos. Dicho de otro modo, aún hoy no podemos estar seguros de que la dermatitis atópica sea realmente un trastorno atópico, y la identificación de un individuo como atópico no le obliga a padecer un trastorno cutáneo pruriginoso crónico. Desde el punto de vista patogénico, no está claro que las respuestas de hipersensibilidad inmediata que se observan en los individuos atópicos sean relevantes para la dermatitis.

La palabra 'atópica', como calificativo de la dermatitis crónica pruriginosa de predominio flexural e inicio precoz, permite su diferenciación de otros tipos de dermatitis (seborreica, de contacto, irritativa, etc), pero sin duda no puede abarcar todo el espectro de la enfermedad. Varios autores alemanes han sistematizado esta observación (ver después) delineando el concepto de dermatitis atópica intrínseca, incluyendo a pacientes sin sensibilización alérgica, sin antecedentes familiares de atopía y con niveles normales de IgE. La asunción de este concepto obliga a considerar que existe una verdadera dermatitis atópica extrínseca, asociada a otras manifestaciones de atopía y debida inexcusablemente a una sensibilización alérgica, aunque creo que no todos los autores están dispuestos a admitir tan fácilmente esta última premisa de forma universal.

Para todos los que a diario atendemos a un número elevado de pacientes con dermatitis atópica, y especialmente a niños con eccema atópico infantil, creo que aún no se han encontrado unos cri-

terios diagnósticos fiables, aplicables y sensibles. En un esfuerzo de autocrítica, debemos reconocer que muchas veces no sabemos qué estamos diagnosticando en realidad, y es muy probable que la enorme confusión que inunda la literatura sobre la dermatitis atópica se deba a la inadecuada selección de casos, los frecuentes errores diagnósticos y la rigidez en los criterios diagnósticos. También es posible que no exista una verdadera dermatitis atópica como tal, sino que nuestro propio afán de describir y poner nombre a lo que vemos nos haya conducido a acumular diagnósticos en nuestro gran baúl.

Pese a todo esto, aún estamos obligados a saber reconocer y diagnosticar la enfermedad, para poder ofrecer una información adecuada a los pacientes y padres, y para poder concretar unas pautas de tratamiento consistentes. Muchas veces, somos capaces de reconocer al paciente atópico, especialmente al niño atópico, cuando observamos sus rasgos faciales y su comportamiento. No obstante, el diagnóstico no debe nunca convertirse en una estructura rígida, sino que debe permitir individualizar el manejo del tratamiento y la información en cada paciente. El diagnóstico clínico que todos nosotros efectuamos a diario en nuestras consultas es fiable y adecuado cuando nos guiamos por criterios individuales de manejo del paciente, pero pierde eficacia cuando se plantean estudios epidemiológicos o se intenta obtener una muestra homogénea sobre la que sustentar una investigación clínica o de laboratorio. Además, la comparación entre grupos de pacientes precisa una homogeneidad que no puede conseguirse mediante el diagnóstico personal.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Aunque a lo largo del tiempo se han propuesto diversos criterios de diagnóstico de la dermatitis atópica, en este capítulo sólo discutiremos los criterios actualmente aceptados por la mayor parte de la comunidad científica. En este sentido, los criterios mejor aceptados universalmente son los propuestos por Hanifin y Rajka (1) en 1980. Durante más de 20 años, cualquier ensayo clínico, terapéutico o de

Dermatitis Atópica

investigación, requería que todos los pacientes incluidos en el estudio cumplieran dichos criterios, por lo que han supuesto un punto común de partida en las investigaciones.

No obstante, los criterios distan de ser perfectos, por lo que el mero hecho de cumplirlos no garantiza la homogeneidad de la muestra. Es posible que, en un futuro no lejano, los criterios propuestos por el Grupo de Trabajo inglés sean aceptados por toda la comunidad científica, aunque aún no se ha conseguido unificar todas las opiniones sobre unos criterios con la suficiente sensibilidad y especificidad.

Criterios de Hanifin y Rajka

En 1977, Hanifin y Lobitz (2) elaboraron unos criterios diagnósticos (Tabla I), que desembocaron en los elaborados por Hanifin y Rajka (1) en 1980 (Tabla II), mediante un consenso entre autores americanos

Tabla I. Criterios de Hanifin y Lobitz, 1977

A) Debe tener cada uno de estos signos:

1. Prurito.
2. Morfología lesional y distribución típica.
3. Tendencia a evolucionar hacia una dermatitis crónica y recidivante.

B) Además deberá tener:

1. Dos o más de los rasgos siguientes:
 - Historia personal y/o familiar de atopia.
 - Reactividad inmediata a los tests cutáneos.
 - Dermografismo blanco y/o blanqueamiento retardado a los agentes colinérgicos.
 - Catarata subcapsular anterior.
2. O bien cuatro o más de los datos siguientes:
 - Xerosis, ictiosis, líneas profundas en palmas y plantas.
 - Pitiriasis alba.
 - Queratosis pilaris.
 - Palidez facial y ensombrecimiento infraorbitario
 - Líneas de Dennie-Morgan
 - Valor alto de IgE sérica
 - Queratocono
 - Tendencia a la dermatitis inespecífica de manos
 - Tendencia a infecciones cutáneas repetidas.

Tabla II. Criterios de Hanifin y Rajka, 1980

Manifestaciones mayores o principales (debe cumplir 3 ó más)

- Prurito
- Morfología y distribución característica:
- Liquefación en flexuras en adultos
- Afectación de cara, flexuras y superficies de extensión en niños
- Carácter crónico y recurrente
- Historia personal o familiar de atopia (asma, rinitis, dermatitis).

Manifestaciones menores o secundarias (además debe cumplir 3 ó más)

- Xerosis
- Ictiosis/exageración pliegues palmares/queratosis pilar
- Reactividad cutánea inmediata (tipo I) en los tests cutáneos
- Elevación de los niveles séricos de IgE
- Edad precoz de comienzo
- Tendencia a infecciones cutáneas y déficit de la inmunidad celular
- Tendencia a dermatitis inespecíficas de manos y pies
- Eccema de pezón
- Queilitis
- Conjuntivitis recidivante
- Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
- Queratocono
- Catarata subcapsular anterior
- Ojeras u oscurecimiento periocular
- Palidez facial o eritema en la cara
- Pitiriasis alba
- Pliegues en parte anterior del cuello
- Prurito provocado por la sudoración
- Intolerancia a la lana y a los disolventes de las grasas
- Acentuación perifolicular
- Intolerancia a algunos alimentos
- Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales
- Dermografismo blanco o blanqueamiento retardado

y europeos. Dichos criterios incluyen unas manifestaciones 'mayores' y otras 'menores', y los individuos que se consideraran casos de dermatitis atópica deben cumplir al menos 3 de los 4 criterios mayores y al menos 3 de una amplia lista de criterios menores.

Pese al gran mérito de la elaboración de estos criterios, no cabe duda que tienen muchos inconvenientes. En primer lugar, de los cri-

Dermatitis Atópica

terios mayores, el de mayor relevancia es el que se refiere a la morfología de las lesiones, puesto que el prurito y la evolución crónica o recurrente de las lesiones son inherentes a la propia enfermedad. Por tanto, la inspección clínica del paciente puede permitir realizar un diagnóstico de dermatitis atópica ante un caso típico; por ello, parece claro que los criterios mayores de Hanifin y Rajka se basan en la experiencia del médico, e implican obviamente al dermatólogo, que habrá de descartar otras enfermedades crónicas que cursan con prurito y tienen una evolución crónica o recidivante (dermatitis seborreica, psoriasis, pénfigo benigno familiar, candidiasis, intertrigo simple, histiocitosis de células de Langerhans, etc.).

Dicho de otro modo, en cierta manera, los criterios mayores no son tales criterios, puesto que no obvian la subjetividad y la necesidad de un personal correctamente adiestrado para aplicarlos. Así, su aplicación no resulta sencilla para personal no médico o con escaso conocimiento de la dermatología.

Otra desventaja importante en los criterios es el carácter dinámico de la dermatitis atópica, que puede manifestarse de forma variable a lo largo de la vida del individuo. Así, es posible que un niño pequeño, con prurito y clínica característica, carezca de antecedentes personales de atopia, puesto que muchas veces la rinoconjuntivitis o el asma se desarrollan meses o incluso años después de aparecer la dermatitis, e incluso después de desaparecida ésta. La introducción de la historia personal o familiar de atopia entre los criterios mayores, con un rango diagnóstico similar al del aspecto clínico de la erupción, parece implicar la necesidad de una relación de la dermatitis con los procesos alérgicos, si bien sabemos que muchos niños con una verdadera dermatitis atópica no tienen ni tendrán nunca ninguna otra manifestación de atopia, por lo que debemos admitir que la dermatitis atópica no siempre tiene que ser atópica (ver más arriba).

Por otra parte, muchos de los criterios menores de Hanifin y Rajka se manifiestan a partir de cierta edad, y pueden no estar presentes en niños pequeños. Es precisamente la validación de los criterios menores lo que ha hecho más difícil la asunción de los criterios de Hanifin y Rajka (3,4).

En primer lugar, todos admitimos que un paciente con una dermatitis flexural típica pueda presentar varias de las manifestaciones

consideradas como criterios menores pero, ¿qué debemos hacer ante un paciente que presenta varios criterios menores y no cumple los criterios mayores? Imaginemos ejemplos de la clínica diaria, como un niño con piel seca, queilitis, queratosis folicular, pitiriasis alba, oscurecimiento periorbitario y pliegue de Dennie-Morgan, pero que carece de rasgos morfológicos mayores típicos, apenas presenta prurito y su único antecedente atópico es que su padre padece rinitis estacional. ¿Padece este niño una dermatitis atópica? Evidentemente, no cumple los criterios de Hanifin y Rajka, y por tanto, no sería adecuado incluirle en un estudio sobre la enfermedad. Sin embargo, cualquier clínico reconocería la dermatitis atópica de este paciente. Y si este niño no es apto para estudios sobre dermatitis atópica, podemos estar incluyendo un importante sesgo al no analizar todos los casos reales.

Cuando diversos autores han estudiado la prevalencia de los criterios menores de Hanifin y Rajka en la población normal y en los pacientes con dermatitis atópica, las cifras han sido muy variables en distintas poblaciones (5). Por otro lado, existen ciertas dificultades para reconocer y definir algunos de los criterios diagnósticos menores. Uno de los más frecuentes, la xerosis, no puede definirse, puesto que no existe ningún parámetro fiable de medida, y el concepto de 'piel seca' se basa en un punto de vista completamente interpretativo; por otro lado, a veces es difícil diferenciar la piel seca de la descamación inducida por un leve eczema subagudo o de lo que algunos denominan 'formas mínimas' de la dermatitis atópica (6). Algunos criterios menores son muy poco frecuentes, incluso entre los atópicos, y otros también son relativamente habituales en la población normal. Por tanto, la especificidad de algunos de los criterios queda bastante en entredicho.

Desde un punto de vista más crítico, tal y como se ha señalado más arriba, el criterio más específico para el diagnóstico de la dermatitis atópica es la existencia de una dermatitis flexural pruriginosa en el momento de atender al paciente. Tomando éste como único criterio de definición de la enfermedad, un grupo de trabajo (7) encontró que la historia personal o familiar de atopía tenía menos relevancia diagnóstica que algunos criterios 'menores' de Hanifin y Rajka, como la xerosis cutánea, y que otros criterios como la elevación de la IgE o la prueba de RAST positiva para alérgenos inhalantes no

Dermatitis Atópica

eran particularmente sensibles ni específicos como criterios de dermatitis atópica. La conclusión de este grupo de trabajo fue que el diagnóstico de la dermatitis atópica debía basarse en los rasgos tradicionales de anamnesis y exploración clínica.

La aplicación de los criterios de Hanifin y Rajka es dificultosa por su complejidad y laboriosidad, pues incluso algunos criterios no pueden aplicarse en el momento de ver al paciente, sino que se trata de pruebas de laboratorio. Además, no han sido validados por ningún grupo diagnóstico, aunque se supone que su sensibilidad y especificidad son muy elevadas (5). Así, es probable que muchos de nosotros utilicemos para el diagnóstico de la dermatitis atópica únicamente la exploración clínica y luego busquemos los rasgos confirmatorios que justifiquen nuestra impresión clínica (5).

Parece razonable opinar que los criterios menores, más bien constituyen manifestaciones 'menores' de la dermatitis atópica o 'marcadores' del rasgo genético atópico. Sin embargo, no es fácil intuir por qué en algunos individuos aparecen signos mayores y menores, y en otros solamente se manifiestan unos cuantos síntomas menores. Quizás todo sea una cuestión de dosis genética o penetrancia. En este sentido, se puede plantear que, más que establecer un diagnóstico a través de un punto de corte que dictamine si un individuo tiene o no tiene dermatitis atópica, sería más adecuado establecer categorías como 'dermatitis atópica definitiva', 'posible dermatitis atópica' o 'no dermatitis atópica' (8).

Bajo este prisma de espectro de enfermedad, los polos están bien determinados, pero parece difícil establecer una estimación numérica gradual que mida la probabilidad de un individuo de tener en un momento dado una dermatitis atópica. Por otra parte, para poder realizar estudios epidemiológicos, comparativos y de investigación médica, necesitamos establecer un diagnóstico homogéneo.

Criterios diagnósticos del Grupo de Trabajo Británico

Por lo señalado anteriormente, los criterios de Hanifin y Rajka, aunque han sido muy importantes, no parecen totalmente adecuados para estudios epidemiológicos. Esta es una de las razones por las que se ha informado de tanta variabilidad en la prevalencia de la dermatitis atópica en el mundo.

En 1994, el Grupo de Trabajo Británico propuso unos criterios diagnósticos más sencillos (Tabla III), que pudieran identificar a los pacientes con dermatitis atópica con independencia de la experiencia o preparación de un médico, de modo que pudieran ser determinados por cualquier persona con un mínimo de entrenamiento (9-11).

Tabla III. Criterios del Grupo de Trabajo Británico.

Debe presentar:

Enfermedad cutánea pruriginosa en los últimos 12 meses

Más 3 ó más de las siguientes:

- *Edad de inicio anterior a los 2 años (no se utiliza en niños menores de 4 años)*
- *Historia de afectación flexural*
- *Historia de piel seca generalizada*
- *Historia personal de otra enfermedad atópica (en niños menores de 4 años, se incluye historia de enfermedad atópica en un pariente de primer grado)*
- *Dermatitis flexural visible o por protocolo fotográfico*

Estos criterios han sido acompañados de un amplio estudio de validación y de sensibilidad y especificidad en el Reino Unido, y también han sido validados en otros países, incluyendo España (12). Puede decirse en esencia que, si bien la especificidad de estos criterios es muy alta (superior al 90% en todos los estudios), su sensibilidad es más baja (entre el 10% y el 88% en distintas poblaciones) (8). Quiere esto decir que estos criterios permiten excluir con mucha exactitud pacientes que no tienen dermatitis atópica, pero su capacidad para detectar todos los casos de dermatitis atópica es más pobre. Por esta razón, aunque los creadores de los criterios los defienden, otros autores sostienen que no son adecuados para estudios epidemiológicos ni para la práctica clínica (13).

Así, parece que aún es pronto para que los criterios del Grupo de Trabajo Británico sean universalmente admitidos, y parece probable que tampoco consigan ser los criterios definitivos sobre los que establecer los ulteriores estudios de investigación. También podría ser necesario validar numerosas investigaciones clínicas y de laboratorio basadas en los criterios de Hanifin y Rajka, para demostrar que

Dermatitis **Atópica**

dichas investigaciones son ciertas en los pacientes seleccionados mediante estos nuevos criterios.

Diagnóstico de subgrupos dentro de la dermatitis atópica

No entraremos a valorar si realmente nuestro concepto de dermatitis atópica representa a una sola enfermedad o a varias. Pero, de cualquier modo, si admitimos que la dermatitis atópica es un trastorno heterogéneo, podría ser adecuado establecer subgrupos de pacientes dentro de ella para intentar esclarecer si nos encontramos ante distintos tipos de pacientes, con diferentes pronósticos y diferentes patogenias, pero que comparten un fenotipo común.

Algunos autores, sobre todo alemanes, han introducido una clasificación de los pacientes entre dermatitis atópica intrínseca y dermatitis atópica extrínseca (14-15). Los primeros se caracterizan por ausencia de sensibilización alérgica, ausencia de fondo familiar atópico y ausencia de IgE específica. La dermatitis atópica extrínseca sería la dermatitis que acompaña a la atopia en individuos con sensibilización alérgica. Así, en los pacientes con dermatitis atópica intrínseca, la alergia no parece jugar ningún papel en su patogenia.

Esta distinción, sin embargo, presenta algunas fisuras importantes. En primer lugar, desde el punto de vista clínico, es imposible diferenciar los pacientes de un grupo y de otro, pues no tienen ninguna diferencia fenotípica. Por otra parte, y como demuestra un reciente estudio (16), muchos de los niños que no tienen sensibilización al inicio de la dermatitis atópica, acaban por positivizar sus pruebas de prick con posterioridad, con lo que la dermatitis atópica intrínseca podría ser solamente una forma de transición en la historia natural de la enfermedad, según indica el hecho de que el estado atópico del individuo no parece tener ninguna influencia en la persistencia de la dermatitis atópica (16).

Autores japoneses (17) separan cuatro diferentes subtipos de dermatitis atópica, según diferentes combinaciones de pruebas de prick y de aeroalergenos. Sin embargo, está claro que aparecerían cada vez más clasificaciones cuantas más pruebas y cruces entre ellas se realizaran, por lo que más que reconocer subtipos, urge un método de reconocimiento de la propia enfermedad, pues antes de subcla-

sificar un proceso es necesario tener definidos sus límites de la forma más precisa.

EVALUACIÓN DE LA INTENSIDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA

La importancia de evaluar con precisión la intensidad de la enfermedad se deriva de la necesidad de establecer grupos homogéneos para investigaciones sobre su pronóstico y tratamiento, así como la importancia de la gravedad de la enfermedad como variable secundaria en muchos estudios de intervención o epidemiológicos. Sin embargo, la cuestión suscita problemas similares a los descritos anteriormente.

La evaluación de la gravedad de la dermatitis en un paciente depende del momento de la exploración, pues es difícil hacer una estimación a lo largo del tiempo, dado el carácter cambiante y fluctuante de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. De igual manera, es necesario que cualquier medición de la intensidad de la enfermedad tenga en cuenta dos parámetros principales: la extensión y la intensidad de las lesiones.

Pero, además, las formas de presentación de la dermatitis atópica son diversas, y cada una de ellas conlleva una importancia diferente. Por ejemplo, la forma de eccema numular o en placas, con lesiones tremendamente infiltradas, exudativas y pruriginosas, es muy rebelde y resistente a los tratamientos, con escasas mejorías estacionales, mientras que la pitiriasis alba, incluso en su fase de eccema activo, a menudo pasa desapercibida para el paciente por su levedad.

Por último, comparar la intensidad de una enfermedad en grupos de edad con un comportamiento tan diferente como los lactantes y los adolescentes es muy difícil, y no debemos olvidar que las manifestaciones clínicas suelen ser distintas en cada una de las fases de la vida del individuo. Por todas estas razones, aún no se ha establecido un método universal sencillo, eficaz y real de evaluación de la intensidad de la dermatitis atópica.

Se han propuesto diversos métodos de cuantificación. Costa y cols (18) propusieron un sencillo método de evaluación clínica, basado

Dermatitis Atópica

en la determinación por separado de la intensidad y la extensión de las lesiones, ofreciendo un resultado final como suma de ambos parámetros (Tabla IV). La intensidad se calcula empleando valores de 1 a 7 para cada uno de los siguientes parámetros: eritema, edema, vesículas, costras, excoriaciones, escamas, liquenificaciones, pigmentación/despigmentación, prurito y pérdida de sueño. La extensión se calcula dividiendo la superficie corporal en 10 áreas: pies, pliegues poplíteos, resto de la pierna, manos, brazos, nalgas, espalda, tórax y abdomen anteriores, cara y cuero cabelludo. Se asigna un valor de 0 a 3 para cada región, según la extensión de la enfermedad en las mismas, hasta un valor máximo de 30. Así, un valor total de 100 significaría el valor máximo de intensidad. Aunque no es un método universalmente aceptado, se puede considerar como una ayuda importante por mostrar buena exactitud y reproducibilidad, sin añadir una gran complejidad, ya que se puede calcular con una simple plantilla, por lo que resulta útil para la clínica diaria al igual que para ensayos clínicos.

Tabla IV. Método de cuantificación de la severidad de la dermatitis atópica de Costa y cols.

INTENSIDAD de 0 a 7 para cada uno de:	EXTENSIÓN de 0 a 3 para cada uno de:
<i>Eritema</i>	<i>Pies</i>
<i>Edema</i>	<i>Pliegues poplíteos</i>
<i>Vesículas</i>	<i>Resto de la pierna</i>
<i>Costras</i>	<i>Manos</i>
<i>Excoriaciones</i>	<i>Brazos</i>
<i>Escamas</i>	<i>Nalgas</i>
<i>Liquenificaciones</i>	<i>Espalda</i>
<i>Pigmentación/despigmentación</i>	<i>Tórax y abdomen anteriores</i>
<i>Prurito</i>	<i>Cara</i>
<i>Pérdida de sueño</i>	<i>Cuero cabelludo</i>
<i>Total Intensidad =</i>	<i>Total extensión =</i>
PUNTUACIÓN TOTAL = Total Intensidad + Total Extensión	

Uno de los métodos de cuantificación más empleado actualmente es el ideado por el Grupo de Trabajo Europeo sobre Dermatitis

Atópica, denominado SCORAD19. El SCORAD fue desarrollado a principios de los años 90 en el marco de un amplio ensayo multicéntrico de prevención del desarrollo de asma en niños con dermatitis atópica. Es un método que sirve para diagnosticar la extensión y gravedad de la dermatitis atópica basándose en tres parámetros: extensión de las lesiones, signos objetivos y síntomas subjetivos. Para la extensión de las lesiones (A) se sigue la regla del 9, con valoraciones de la superficie de extensión diferentes en niños menores de 20 meses y pacientes mayores de dicha edad. Se asigna el valor en porcentaje de la superficie afectada en cada una de las 11 áreas en las que se divide la superficie corporal. Para los signos objetivos (B), se gradúan de 0 a 3 los seis siguientes signos: eritema, edema, exudación, excoriación, liquenificación y xerosis. Finalmente, los síntomas subjetivos (C), que son dos, prurito e insomnio, se gradúan de 0 a 10. El valor total de gravedad SCORAD se calcula mediante la fórmula $A/5 + 7B/2 + C$, con un valor máximo posible de 103. Aunque el SCORAD es un método válido y reproducible, es laborioso y precisa de un entrenamiento previo. Además, es difícil realizar mentalmente el cálculo de las puntuaciones individuales. Por tanto, aunque pudiera tener la ventaja de una gran exactitud, es poco útil para su uso cotidiano, y se utiliza sobre todo para ensayos multicéntricos.

Tabla V. Cálculo del EASI (Eczema Area and Severity Index) para pacientes de 8 o más años de edad¹

Región corporal	Puntuación EASI ^{2,3}
Cabeza/Cuello	$E + I + Ex + L) \times Area \times 0,1$
Miembros superiores	$(E + I + Ex + L) \times Area \times 0,2$
Tronco	$(E + I + Ex + L) \times Area \times 0,3$
Miembros inferiores	$(E + I + Ex + L) \times Area \times 0,4$

EASI = Suma de las puntuaciones de las 4 regiones corporales

¹Para niños de 0 a 7 años, las áreas proporcionales son Cabeza/Cuello, 20%; Miembros superiores, 20%; Tronco, 30%; Miembros inferiores, 30%.

²E = Eritema, I = Induración/pápulas, Ex = Excoriación, L = Liquenificación.

³El área de afectación se define en una escala ordinal de 7 puntos: 0 = ausencia de erupción; 1 = < 10%; 2 = < 10% - 29%; 3 = < 30% - 49%; 4 = < 50% - 69%; 5 = < 70% - 89%; y 6 = > 90% - 100%.

En contrapartida al SCORAD, el grupo estadounidense, liderado por Hanifin, ha introducido el EASI (índice de área y severidad del eczema) (20) (Tabla V), en analogía con el PASI que se emplea en todo el mundo como medición estándar de la gravedad de la psoriasis. Es útil para pacientes de todas las edades, con una pequeña corrección en la proporción entre la superficie de diversas regiones corporales. Su variabilidad para el mismo observador y entre observadores diferentes es escasa, y su complejidad es moderada.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh), 1980;Suppl. 92:44-47.
- Hanifin JM, Lobitz WC Jr. Newer concepts in atopic dermatitis. Arch Dermatol 1977;113:663-670.
- Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Evaluation of minor clinical features of atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 1991;8:114-116.
- Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren C-F. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: Which do 2-years-old exhibit? J Am Acad Dermatol 2000;43:785-792.
- Williams HC. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. Arch Dermatol 1999;135:583-586.
- Wüthrich B. Minimal forms of atopic eczema. En: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B, eds. Handbook of Atopic Eczema. Springer-Verlag, Berlin, 1991:46-53.
- Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP. Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;Suppl. 144:50-54.
- Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1992;Suppl. 176:7-12.
- Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, et al. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis, I: derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994;131:383-396.
- Williams HC, Burney PGJ, Strachan D, Hay RJ. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis, II: observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994;131:397-405.
- Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis, II: independent hospital validation. Br J Dermatol 1994;131:406-416.
- Ortiz FJ, Guerra A, Gámez A, et al. Validación de la versión española del cuestionario diagnóstico del Grupo de Trabajo sobre Dermatitis Atópica del Reino Unido. Rev Clin Esp 1998;198:424-428.
- Firooz A, Davoudi SM, Farahmad AN, et al. Validation of the diagnostic criteria for atopic dermatitis. Arch Dermatol 1999;135:514-516.

14. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:464-470.
15. Christophers E, Fölster-Holst R. Atopic dermatitis versus infantile eczema. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S2-S3.
16. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, et al. Natural history of 'intrinsic' atopic dermatitis. *Allergy* 2001;56:452-453.
17. Imayama S, Hashizume T, Miyahara H, et al. Combination of patch test and IgE for dust mite antigens differentiates 130 patients with atopic eczema into four groups. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:531-538.
18. Costa C, Rilliet A, Nicolet M, Saurat JH. Scoring atopic dermatitis: The simpler the better? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;Suppl. 69:41-45.
19. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23-31.
20. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001;10:11-18.

Dermatitis Atópica

Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica

J.M. CARRASCOSA CARRILLO
C. FERRÁNDIZ FORASTER

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EL PERIODO NEONATAL

Genodermatosis

Ictiosis linear circunfleja

La ictiosis linear circunfleja es un trastorno de transmisión autosómica recesiva definido por la presencia de placas eritematodescamativas de contornos policíclicos y de curso migratorio. El proceso es crónico, si bien se han descrito remisiones parciales en algunos casos. La presencia adicional de determinados trastornos del pelo, -principalmente tricorrexis invaginata, aunque también tricorrexis nodosa, moniletrix, pili torti, pelo seco y delustrado y ausencia de cejas y pestañas- configura el llamado síndrome de Netherton (1). Un 75% de los pacientes con síndrome de Netherton tienen una historia familiar y características cutáneas propias de la dermatitis atópica (2).

Inmunodeficiencias primarias

Agammaglobulinemia asociada al cromosoma X

Los pacientes con este síndrome carecen de linfocitos B y de células plasmáticas, lo que condiciona una agammaglobulinemia grave con ausencia de IgA e IgM. Los varones con esta enfermedad desarrollan infecciones bacterianas recurrentes ya durante el primer año de vida. Dentro de las manifestaciones asociadas se describen lesiones eccematosas con frecuentes episodios de sobreinfección desencadenados por la flora cutánea habitual (3).

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Es un proceso hereditario transmitido de forma recesiva ligada al cromosoma X y definido por la aparición de púrpura trombocitopé-

nica, infecciones recurrentes y una dermatitis eccematosa (4). La púrpura y el trastorno hemorrágico se producen ya durante los 6 primeros meses de vida, condicionando el desarrollo de petequias, epistaxis de repetición y deposiciones diarreicas sanguinolentas. Los pacientes con este síndrome padecerán infecciones recurrentes víricas o bacterianas, fundamentalmente piodermitis, otitis, neumonías, meningitis y septicemias. El agente infeccioso más habitual es el neumococo, si bien también son habituales complicaciones por los virus del herpes simple o el sarampión.

La clínica eccematosa puede resultar evidente ya durante el primer mes de vida. El predominio de las lesiones en el cuero cabelludo, la cara, los hombros y las fosas antecubitales y poplíteas justifica la fácil confusión con la mucho más prevalente dermatitis atópica, aunque deberá alertar la mala respuesta al tratamiento habitual. La clínica eccematosa empeora con el tiempo, pudiendo dar lugar a una eritrodermia exfoliativa, en la que las lesiones adoptarán a menudo una tonalidad purpúrica que, resistente a cualquier intento terapéutico, acompañará al paciente hasta su fallecimiento.

En las exploraciones complementarias pueden detectarse alteraciones graves de la inmunidad humoral y celular, con niveles deficientes de IgM contrastando con los anormalmente elevados de IgA e IgE (5).

Entre aquellos pacientes que sobrevivan a las reiteradas infecciones sufridas durante los primeros años de vida cabe esperar una incidencia incrementada de neoplasias malignas, en particular de leucemias y linfomas.

Ataxia telangiectasia

El síndrome de ataxia-telangiectasia o de Louis Barr es un trastorno heredado de forma autosómica dominante que asocia ataxia cerebelosa de inicio precoz, disartria, nistagmus, abolición de los reflejos y un deterioro psíquico progresivo, siendo las telangiectasias oculo-cutáneo-mucosas el marcador cutáneo más característico. Además de éstas, los pacientes pueden presentar, como signos cutáneos, canicie precoz, placas atróficas cutáneas de aspecto esclerodermiforme, manchas café con leche, vitíligo y una dermatitis eccematosa similar a la dermatitis atópica (6). Dentro del espectro de la enfermedad se describen trastornos inmunitarios relacionados con

Dermatitis **Atópica**

déficits de la capacidad reparadora del DNA, que justifican la tendencia incrementada de estos pacientes a desarrollar infecciones recurrentes -la principal causa de mortalidad- y neoplasias malignas (7).

Síndrome de hiper IgE

Es un cuadro en el que concurren infecciones recurrentes graves por estafilococo dorado, lesiones eccematosas similares a las de la dermatitis atópica, hipereosinofilia y niveles de IgE superiores a 5000 UI/ml (8). El cuadro cutáneo eccematoso, constante en todos los casos desde las primeras semanas de vida, evoluciona de forma crónica o a brotes, es pruriginoso y puede cursar con lesiones agudas, subagudas o liquenificadas. La topografía, sin embargo, difiere de la dermatitis atópica, predominando en los pliegues axilares, en la zona de implantación del cabello en el cuero cabelludo -donde puede dar lugar a placas costrosas- o en el perineo. Las infecciones recurrentes, principal causa de morbilidad, originan pústulas, placas costrosas, celulitis, linfadenitis supurativa o abscesos.

Junto al característico y pronunciado incremento en los niveles de IgE puede detectarse un aumento de IgG, IgM, IgA, defectos de la quimiotaxis de los granulocitos y mastocitos y de la función linfocitaria en su conjunto. En opinión de algunos autores, la determinación de cifras elevadas de IgE no permite, por sí sola, el diagnóstico diferencial con respecto a la dermatitis atópica. En este sentido, se ha propuesto que la detección de IgE antiestafilocócicas podría ser un marcador relativamente específico de síndrome hiper IgE. La presencia de lesiones eccematosas recalcitrantes en localizaciones no características de la dermatitis atópica, acompañadas de infecciones recurrentes obligan a descartar esta posibilidad.

Enfermedad granulomatosa crónica

Bajo esta denominación se reúnen un grupo de enfermedades caracterizadas por defectos de la función fagocítica de los leucocitos, para hongos y bacterias, secundarios a alteraciones del sistema de la NADPH-oxidasa en la membrana y en el citoplasma de estas células. Se trata de un proceso infrecuente transmitido con un patrón recesivo asociado al cromosoma X en la mayoría de casos, por lo que el 90% de los enfermos van a ser varones. El inicio de los sín-

tomas se produce en la primera infancia y hasta el 50% de los pacientes mueren antes de alcanzar los primeros 10 años de vida (9). Los enfermos presentarán lesiones eccematosas de predominio en la cara y en el cuero cabelludo acompañadas de nódulos granulomatosos de naturaleza infecciosa y curso recurrente en la piel, los pulmones, los huesos y el sistema retículo-endotelial (10). El germen implicado con mayor frecuencia es el estafilococo dorado, aunque pueden detectarse también *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, *Aspergillus*, *Nocardia* y *Candida spp.* Además de los hallazgos comentados, resultan característicos del síndrome la anemia, las linfadenopatías, la hepatoesplenomegalia y la diarrea persistente con retraso del crecimiento, que orientarán hacia la gravedad del proceso. En la conclusión del diagnóstico pueden ser útiles algunas determinaciones de laboratorio destinadas a analizar la respuesta oxidativa de los fagocitos del paciente, tales como el nitroazul de tetrazoilo o la quimioluminiscencia (11,12).

Inmunodeficiencia combinada grave

El concepto de inmunodeficiencia combinada grave aúna un conjunto de enfermedades cuyo común denominador es la existencia de alteraciones funcionales de la inmunidad celular y humoral. Aunque en la mayoría de los casos se ha descrito un patrón de transmisión hereditario, autosómico recesivo o asociado al cromosoma X, también puede ocurrir de forma espontánea.

La clínica se inicia pocas semanas después del nacimiento, en forma de una erupción eritematodescamativa, inicialmente similar a una dermatitis seborreica o a una dermatitis atópica, que se inicia en la cara para extenderse luego al resto del tegumento cutáneo. En un tercio de los casos la dermatitis evolucionará hacia una eritrodermia en la que las lesiones, cada vez más infiltradas, mostrarán grados variables de descamación que en los pliegues y el cuero cabelludo se acompañarán de exudación y fisuras. La alopecia es un signo frecuente, siendo característico que implique de forma progresiva el cuero cabelludo, los párpados y las pestañas. Este manifiesto cuadro cutáneo, en el que la extensión y gravedad de las lesiones, la presencia de alopecia y la falta de respuesta a los corticoesteroides tópicos obliga a desconfiar del diagnóstico de dermatitis atópica, se acompañará además de lin-

Dermatitis **Atópica**

fadenopatías, hepato y esplenomegalia y eosinofilia, así como de cuadros infecciosos recurrentes que acabarán provocando la muerte del paciente. El estudio microscópico de las lesiones demostrará un infiltrado dérmico perivascular compuesto por histiocitos y un número variable de eosinófilos y linfocitos T. En la epidermis pueden comprobarse con frecuencia focos de hiperqueratosis y exocitosis de linfocitos. En algunos casos el aspecto histológico resulta similar al descrito en la enfermedad del injerto contra el huésped (13).

Trastornos metabólicos

Acrodermatitis enteropática

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva que tiene su origen en una mutación que condiciona la incapacidad de absorber este metal en el intestino (14). La sintomatología comenzará a ser evidente durante los primeros meses de vida, al suprimirse la lactancia materna o antes si el niño recibe alimentación artificial (15). Las lesiones cutáneas son placas eritematosas y brillantes de distribución periorificial y bordes policíclicos, sobre las que aparecen vesículoampollas que evolucionarán hacia la formación de placas exudativas y costrosas (16). La queilitis angular es frecuente y puede ser un marcador precoz de la enfermedad. Conforme evoluciona en el tiempo la enfermedad, las lesiones adoptarán un aspecto psoriasiforme o eccematoso-liquenificado, que puede recordar a la dermatitis atópica. Sin embargo, una exploración cutánea detallada evidenciará otras manifestaciones propias de la acrodermatitis enteropática, tales como paroniquias, que condicionan onicodistrofias intensas y una alopecia cuya intensidad fluctúa de forma paralela al curso de la enfermedad (17). También son habituales las lesiones mucosas, casi siempre con afectación oral y conjuntival.

La diarrea, el tercer signo de la tríada sindrómica, acompaña o incluso precede a la clínica cutánea, adoptando las características de un cuadro de malabsorción. Sólo en casos muy evolucionados, privados de tratamiento adecuado, acabarán desarrollándose signos neurológicos en forma de irritabilidad, apatía, anorexia y lesiones oculares como blefaroconjuntivitis y fotofobia (18). El proceso, de-

jado a su libre evolución, es mortal en las formas completas, aunque se han descrito casos que se resolvieron de forma espontánea, interpretados como formas frustres (19, 20).

En el estudio histológico la presencia, desde la epidermis hacia la dermis, de una capa córnea con paraqueratosis, seguida de otra con queratinocitos balonizados en el estrato de Malpighio y, finalmente, una última capa de queratinocitos que conserva intactas sus características tintoriales configura el característico "signo de la bandera tricolor" (21). En general las concentraciones tisulares de zinc van a estar disminuidas.

El predominio perioral de las lesiones, casi siempre asintomáticas, acompañadas de una alopecia marcada, perionixis, mucositis y el desarrollo de un cuadro diarreico de características malabsortivas deben hacer desistir del diagnóstico de la mucho más prevalente dermatitis atópica. El estudio histopatológico y la determinación de concentraciones séricas disminuidas de zinc, con la mejoría del cuadro al instaurar el tratamiento, permitirán confirmar la sospecha clínica.

Fenilcetonuria

La fenilcetonuria, enfermedad transmitida con herencia autosómica recesiva, está determinada por un déficit de la enzima fenilalanina-hidroxilasa, la cual condicionará un exceso de fenilalanina en sangre, con eliminación urinaria de los ácidos fenilpirúvico y fenilacético. Las manifestaciones clínicas más precoces son irritabilidad y vómitos, detectándose más adelante un marcado retraso mental acompañado de alteraciones del desarrollo, con predominio de las relativas al sistema nervioso. El 25% de los pacientes presenta una dermatitis eccematosa, ya evidente durante el primer año de vida, cuya distribución puede ser flexural, similar a la dermatitis atópica, o difusa, sin un patrón definido. Esta dermatitis se acompaña de un olor rancio característico en la orina y en el sudor, relacionados con la presencia en estas secreciones de productos como el ácido fenilacético. Resulta característico el hallazgo de hipopigmentación en la piel, el pelo y los ojos, debida a la inhibición competitiva de la tirosinasa por la fenilalanina y sus metabolitos. Otras manifestaciones cutáneas incluyen placas esclerodermiformes y fotosensibilidad (22,23).

Dermatitis Atópica

Déficit de biotina

Se han descrito dos tipos de déficit de biotina -proteína necesaria para el funcionamiento de tres enzimas carboxilasa-, una forma neonatal aguda y una forma tardía o juvenil. La forma neonatal, probablemente asociada a un defecto en la enzima holocarboxilasa-sintetasa, se manifiesta en las primeras semanas de vida en forma de una acidosis metabólica, cetosis y un exantema eritematoso generalizado. En la forma "juvenil", los pacientes desarrollarán, 2 ó 3 meses después del parto, alopecia, queratoconjuntivitis, ataxia, hipotonía, glositis, acidosis metabólica y de nuevo un exantema generalizado. Se ha propuesto que en este segundo grupo de pacientes el origen estaría en un defecto en la absorción y transporte de la biotina secundario a un déficit de biotinidasa. Además de estos cuadros citados, se han descrito déficits secundarios de biotina en pacientes que consumen una dieta rica en clara cruda de huevo -debido a la proteína avidina que se une a la biotina impidiendo su absorción en el intestino- o en aquellos que reciben alimentación parenteral. El diagnóstico requiere la determinación de los niveles de biotina en sangre asociados al incremento en orina de sus metabolitos.

Déficit de prolidasa

El déficit de prolidasa es una enfermedad transmitida con un patrón autosómico recesivo con manifestaciones cutáneas en más del 90% de los casos. Las lesiones más características son úlceras localizadas en las extremidades inferiores que curan con dificultad dejando cicatrices escleróticas e hipo o hiperpigmentadas. Otras manifestaciones cutáneas incluyen telangiectasias en la cara, los hombros y las manos, lesiones maculopapulares eritematodescamativas, xerosis, hiperqueratosis de codos y rodillas, linfedema y púrpura, en ausencia de trastornos hematológicos subyacentes. Puede detectarse deterioro psicomotor en más del 50% de los pacientes, así como numerosos rasgos dismórficos -p.e. hipertelorismo, obesidad, sordera, estatura baja-, sin un patrón característico.

Aunque algunas de las manifestaciones cutáneas pueden confundirse con las propias de una dermatitis atópica, la presencia casi constante de úlceras de evolución tórpida en las extremidades inferiores y de una gran variedad de manifestaciones cutáneas o extracutáneas deben hacer pensar en esta posibilidad. Una vez es-

tablecida la sospecha clínica, el diagnóstico podrá confirmarse mediante la demostración de niveles anormalmente incrementados de imidodipeptiduria y a través de la determinación de la actividad prolidasa de los eritrocitos, los fibroblastos y los leucocitos del paciente (24).

Enfermedades eritematodescamativas. Psoriasis y dermatitis seborreica

Psoriasis

En los lactantes, la psoriasis puede manifestarse como una dermatitis del pañal en la que la eliminación del componente descaamativo, a consecuencia de la aplicación de los tratamientos habituales para este proceso, da lugar a placas de bordes muy bien definidos, con una coloración eritematosa intensa y brillante. El diagnóstico de psoriasis vendrá apoyado por la existencia de antecedentes familiares de psoriasis o por lesiones más típicas de la enfermedad en otras localizaciones (25).

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica del lactante es una dermatosis frecuente, que tiene como localizaciones predilectas la cara, el cuero cabelludo, la región del pañal y las flexuras (26). Las lesiones aparecen de forma característica entre la segunda semana y el sexto mes de vida, con un pico de incidencia entre la tercera y la octava semanas. En la clínica se presenta en forma de máculas y pápulas confluentes en placas eritematoanaranjadas, que se cubrirán de escamas adherentes amarillo-amarillentas de aspecto oleoso. Cuando las lesiones son muy inflamatorias puede incluso comprobarse la presencia de vesículas.

En el cuero cabelludo, la implicación de las regiones frontales y parietales puede dar lugar a costras gruesas y fisuradas, que reciben la denominación de costra láctea, siendo característico que, al menos en las fases iniciales, asienten sobre una base no inflamatoria o sólo discretamente eritematosa. Sin embargo, si el proceso se extiende puede superar el área de implantación del cuero cabelludo para implicar los pliegues retroauriculares. En la zona del pañal, la

Dermatitis Atópica

clínica de la dermatitis seborreica se modifica por la maceración, la exudación y la frecuente sobreinfección por *Candida albicans*, estafilococo dorado u otras bacterias (27).

A pesar de que las lesiones pueden ser muy extensas y de gran espectacularidad clínica, la tolerancia a las mismas por parte del paciente acostumbra a ser buena y sólo en ocasiones va a ser manifiesta la presencia de prurito, en general discreto.

El diagnóstico diferencial entre la dermatitis seborreica del lactante y la dermatitis atópica ha sido motivo de una amplia discusión, que dista de estar resuelta. Algunos autores han propuesto criterios de diagnóstico diferencial entre ambas entidades (Tabla I). Sin embargo, en la actualidad tiende a considerarse que la diferencia entre ambos procesos es más académica que real. De este modo, es frecuente que la dermatitis seborreica del lactante sea la primera manifestación de una dermatitis atópica, que sólo evolucionará para dar lugar a una clínica típica durante los meses o los años siguientes (28). Según esta propuesta, la dermatitis seborreica infantil sería una dermatosis inespecífica, no relacionada con la dermatitis seborreica del adulto, que podría evolucionar hacia la resolución espontánea, hacia una dermatitis atópica o incluso hacia una psoriasis. En este sentido, Neville y Finn encontraron que un 40% de niños con der-

Tabla I. Propuesta de diagnóstico diferencial entre dermatitis seborreica y atópica en el lactante (26)

Dermatitis seborreica

- Inicio antes de los 3 meses
- Ausencia de historia familiar de atopia
- Lesiones de aspecto untuoso
- Prurito moderado o ausente sin lesiones de rascamiento
- Afectación centroracial
- Buena respuesta al tratamiento y curso autolimitado

Dermatitis atópica

- Inicio entre el 3 y 4 mes
- Historia familiar de atopia
- Lesiones de aspecto seco
- Prurito intenso con lesiones de rascamiento
- Respeto de la zona centroracial
- Curso recurrente

matitis seborreica típica había desarrollado, entre 5 y 13 años después, una dermatitis atópica clásica (29). Otros autores han referido también una elevada incidencia de dermatitis atópica entre pacientes con antecedentes de dermatitis seborreica infantil (30).

Dermatitis irritativa del pañal

Se entiende por dermatitis irritativa del área del pañal aquel proceso inflamatorio localizado en la zona del pañal secundario a las condiciones de humedad, maceración, fricción y contacto con la orina, heces y otras sustancias -detergentes, plásticos, perfumes- que ocurren en esta zona cubierta (31,32). Se considera, por tanto, un proceso multifactorial, en el que los desencadenantes antes citados acaban deteriorando la función de barrera epidérmica. Aunque se ha discutido el papel que podrían desempeñar diversas bacterias o *Candida albicans* en este proceso, en general estos microorganismos tienden a considerarse como agravantes y no como agentes etiológicos primarios. La dermatitis del pañal es un proceso frecuente cuya prevalencia se calcula en el 7-35% de los niños de entre 6 y 12 meses de edad.

En su forma más típica, la dermatitis irritativa del pañal implica a las regiones glúteas, los genitales y las áreas de convexidad de los muslos, dejando libres el fondo de los pliegues -el llamado eritema en W-. Sin embargo, puede extenderse también a los pliegues, dando incluso lugar a ulceraciones superficiales en sacabocados -"seudosifilides de Jacquet"- . La sobreinfección por *Candida albicans* condicionará un intenso eritema de tonalidad violácea, que servirá de base para el desarrollo de las características papulopústulas.

Como se ha comentado, la dermatitis del pañal debe considerarse un proceso prevalente, que puede desarrollarse en ausencia de enfermedades de base. Sin embargo, los factores primarios que la desencadenan puede actuar como agravantes de dermatosis, tales como la psoriasis -en este caso resultará característico la presencia de placas de color eritematoso vivo y de contornos muy bien definidos con descamación escasa-, la dermatitis seborreica -servirá de pista la presencia de un eritema anaranjado en los pliegues- o la dermatitis atópica. De hecho, los niños con dermatitis atópica padecen con frecuencia dermatitis del pañal graves y de difícil manejo que,

Dermatitis Atópica

aunque en ocasiones representan el primer signo de la enfermedad, son más a menudo un dato adicional dentro de su espectro.

Enfermedades autoinmunes. Lupus eritematoso neonatal

El lupus eritematoso neonatal es un proceso propio de recién nacidos cuyas madres padecen lupus eritematoso o síndrome de Sjögren. Las manifestaciones clínicas más características hacen su aparición durante las primeras semanas de vida en forma de máculas anulares y descamativas de predominio en la cabeza y el cuello y, con menor frecuencia, en las extremidades -áreas fotoexpuestas-. Las lesiones, cuyo aspecto clínico e histológico es a menudo indistinguible de las del lupus eritematoso subagudo del adulto, son transitorias, resolviéndose de forma espontánea durante los primeros 6 meses. Aunque la distribución en las áreas fotoexpuestas y la ausencia de prurito deben sugerir esta posibilidad, es frecuente que el diagnóstico se retrase, tanto por la infrecuencia del proceso como por el hecho de que hasta el 60% de las madres estén asintomáticas en el momento del parto. Sin embargo, aquellas serán diagnosticadas de lupus eritematoso, síndrome de Sjögren o de un síndrome de superposición en los 10 años siguientes (33). En los estudios analíticos existe una fuerte asociación del lupus eritematoso neonatal con los anticuerpos anti-SSA-Ro, que pueden encontrarse en la práctica totalidad de los niños afectados y de sus madres. Una de las consecuencias más graves de este proceso es el desarrollo de un bloqueo cardíaco, que puede ocurrir en situación intrauterina o durante el periodo neonatal. De hecho, el lupus eritematoso neonatal se reconoce como la causa más frecuente de bloqueo cardíaco congénito en neonatos.

Histiocitosis. Enfermedad de Letterer-Siwe

Es la forma de histiocitosis X propia del lactante. Teniendo en cuenta que el inicio del cuadro clínico va a ser evidente en el primer año de vida y que las lesiones, de predominio en los pliegues y el cuero cabelludo, tienen inicialmente características eritematodescamativas, deberá considerarse también la posibilidad de una dermatitis atópica. Sin embargo, una inspección detallada pondrá de manifies-

to el característico componente petequial, que falta en la dermatitis atópica o la dermatitis seborreica. En el curso de la enfermedad, las lesiones se incrementarán en número y tamaño, extendiéndose por el tegumento cutáneo, adoptarán un tinte amarillento traducción de la xantomización que ocurre microscópicamente-, o incluso se volverán francamente necróticas. La clínica cutánea puede completarse con distrofia ungueal, alopecia e infiltración de las mucosas genital, anal o oral (34). El cuadro clínico que acompaña a las lesiones cutáneas será inequívocamente evocador de enfermedad grave, detectándose una importante afectación del estado general, con fiebre, anemia, hepatoesplenomegalia, infiltración ósea y cuadros infecciosos recurrentes y de curso tórpido. El estudio histológico permitirá demostrar un denso infiltrado dérmico compuesto por células de Langerhans.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EL NIÑO Y EL ADULTO

Genodermatosis. Enfermedad de Darier

La enfermedad de Darier es una genodermatosis transmitida de forma autosómica dominante, que puede sin embargo ocurrir también por una mutación espontánea.

Desde un punto de vista cronológico, el inicio de la clínica es casi siempre más tardío que en la dermatitis atópica, observándose habitualmente entre los 5 años de edad y la adolescencia.

Las lesiones elementales son pápulas amarronadas hiperqueratósicas, a veces confluentes en placas, que predominan en la cara, los pabellones auriculares y la región preauricular, el cuello, el pecho y la línea media de la espalda. Se encontrará hiperqueratosis palmo-plantar en el 10% de los pacientes, mientras que en los pliegues y en las regiones retroauriculares las lesiones pueden adoptar un aspecto vegetante. En las uñas, el hallazgo característico es la presencia de hendiduras longitudinales y fisuras en forma de V en la porción distal de la lámina ungueal. En la mucosa oral pueden observarse pápulas blancas agrupadas con un patrón "en empedrado".

Dermatitis Atópica

Los pacientes con enfermedad de Darier, a diferencia de lo que con frecuencia ocurre en la dermatitis atópica, empeoran durante el verano, lo cual podría atribuirse a la acción combinada de la luz ultravioleta, el calor y la humedad. Sin embargo, coincidiendo con lo descrito en la dermatitis atópica, estos individuos pueden sufrir graves exacerbaciones coincidiendo con la infección por el virus del herpes simple o el *coxsakie*, dando lugar a lo que se conoce como erupción variceliforme de Kaposi.

Para el diagnóstico de la enfermedad resulta imprescindible el hallazgo, en el estudio microscópico, de disqueratosis acantolítica focal, definida por el hallazgo de hendiduras suprabasales, células acantolíticas disqueratósicas en las capas espinosa, granulosa y córnea y columnas de células paraqueratósicas, algunas de las cuales pueden mostrar acantólisis.

Dermatosis eritematodescamativas: psoriasis y dermatitis seborreica

Psoriasis en la infancia

La psoriasis guttata, variante de psoriasis frecuente en la infancia, se manifiesta como una erupción generalizada, bilateral y simétrica, constituida por pápulas eritemato-descamativas de 3 a 10 mm de diámetro redondeadas u ovals, asintomáticas o discretamente pruriginosas. El inicio del brote guarda con frecuencia relación temporal con un cuadro de faringoamigdalitis o con otras infecciones estreptocócicas.

El tono rosado de las lesiones y la presencia ocasional de prurito puede favorecer su confusión con un brote de dermatitis atópica. Sin embargo, debe llamar la atención la falta de implicación de zonas típicas de la dermatitis atópica y el monomorfismo y tamaño de las lesiones. En el diagnóstico diferencial también resultarán de utilidad la existencia o no de antecedentes familiares de psoriasis y la presencia de lesiones típicas en otras localizaciones. El brote de psoriasis en gotas puede resolverse o modificar sus características para evolucionar hacia una psoriasis vulgar. Aún en las formas de psoriasis vulgar en placas, las lesiones pueden ser en la infancia poco descamativas y eritematosas, por lo que no es infrecuente la confusión con otras dermatosis eritematodescamativas.

A diferencia de lo observado en la edad adulta, la afectación facial es frecuente en los niños. Aquí, de nuevo el carácter más tenue, menos infiltrativo y escamoso de las lesiones que en los adultos, puede facilitar la confusión con la dermatitis atópica (35,36) (Figura 1). Todavía más difícil va a ser la distinción con respecto a la dermatitis atópica en aquellos casos en los que la psoriasis se presente en forma de lesiones mínimas, como por ejemplo una queilitis angular o una blefaritis persistente (37).

Se han descrito otras formas sutiles de psoriasis infantil que pueden preceder, a veces en años, el desarrollo de una psoriasis franca, tales como una falsa tiña amiantácea o lesiones de aspecto eczematoso y fisurado en palmas y plantas indistinguibles de la dermatitis plantar juvenil, en las que sólo el tiempo conducirá al diagnóstico definitivo (38).



Fig 1. Psoriasis infantil

Psoriasis en la edad adulta. Psoriasis eczematosas

Si bien las características de la psoriasis típica son fácilmente identificables, es habitual en la práctica clínica encontrar pacientes aquejados de lesiones cutáneas en las que se solapan características psoriásicas y eczematosas (39). De hecho, no es excepcional que una psoriasis típica sea precedida, a veces en años, por placas orientadas como ecemas numulares o de una dermatitis crónica de manos especialmente recalcitrante que sugirió inicialmente el diagnóstico de dermatitis atópica o de dermatitis irritativa. En el lado opuesto, es habitual que un paciente psoriásico ya conocido presente, de forma aislada, lesiones de características eczematosas que fuera de contexto harían muy difícil el diagnóstico (Figura 2).

Dermatitis Atópica



Fig 2. Psoriasis eczematosas

Aparte de estos procesos que combinan de forma primaria estigmas de ambos procesos, debe tenerse en cuenta que la aplicación de terapéuticas irritantes sobre las placas psoriásicas, o incluso el desarrollo de una dermatitis de contacto alérgica a cosméticos o conservantes, puede desvirtuar las características primarias de la psoriasis y concederles un aspecto eczematoso.

Al contrario de lo comentado en el diagnóstico diferencial con otros procesos, el estudio microscópico será en general de escasa ayuda, mostrándose tan inespecífico como las lesiones de forma que, si la clínica no es concluyente, tampoco la histopatología permitirá un diagnóstico definitivo.

En la Tabla II aparecen listados los considerados signos mayores y menores de la psoriasis, que deben buscarse si existen dudas diagnósticas y que pueden orientar al clínico.

Dermatitis seborreica del adulto

Las manifestaciones clínicas típicas de la dermatitis seborreica del adulto, en forma de máculas, pápulas o placas eritematoanaranjadas, cubiertas de una descamación untuosa y distribuidas típicamente en la región centroracial y las zonas interescapular, centrotrocárica o en los pliegues, resulta difícil de confundir con la dermatitis atópica. Sin embargo, en la clínica son frecuentes formas mínimas manifestadas, por ejemplo, como una blefaritis aislada, como un discreto eritema o descamación pruriginosa en las mejillas o la frente

Tabla II. Signos cutáneos de psoriasis (39)

Signos mayores

- Placas eritematosas bien definidas con descamación plateada
- Descamación intensa
- Distrofia ungueal en forma de piqueteado múltiple y cambios distróficos sin evidencia de micosis
- Artritis seronegativa

Signos intermedios

- Hiperqueratosis localizada, con o sin descamación de los codos, las rodillas, las piernas, las palmas y las plantas y los nudillos
- Prurito anal u otro intertrigo con eritema de bordes bien definidos
- Máculas del pene que responden bien a los corticoides tópicos
- Otitis externa descamativa y recalcitrante
- Placas sugestivas de eccema numular, pero de curso persistente
- Paroniquia estéril, a menudo múltiple

Signos menores

- Placas eccematosas en palmas, plantas o ambas
- Lesiones de queratólisis exfoliativa en palmas y plantas
- Erupciones discoides eccematosas recurrentes en tronco y extremidades
- Fenómeno de Koebner

o bien dando lugar a placas pitiriasiformes o eccemátides seborreicas, en las que sólo la presencia de otros signos y síntomas de uno u otro proceso permitirá concluir el diagnóstico.

En el cuero cabelludo, la neurodermitis de la nuca, considerada por algunos una manifestación de la dermatitis atópica, puede confundirse con la dermatitis seborreica. Sin embargo, mientras que la primera se encuentra limitada a la zona de la nuca, la segunda afecta típicamente a la zona de implantación del cabello.

Dermatitis eccematosas

Eccema de contacto alérgico

Se conoce por dermatitis de contacto alérgico aquel proceso eccematoso originado a través de un fenómeno de hipersensibilidad de tipo IV. El eccema de contacto agudo, con un marcado componente de eritema, edema y vesiculación, resulta fácil de distinguir del eccema atópico. Por el contrario, sí que pueden plantearse problemas importantes de diagnóstico diferencial cuando la dermatitis

Dermatitis Atópica



Fig. 3. Eccema de contacto alérgico

adopta, por persistencia en la exposición al alérgeno, características subagudas- disminuye el componente de eritema, edema y vesiculación para dar paso a lesiones descamativas- o crónicas -en dónde los signos más significativos serán la xerosis, la liquenificación y la pérdida de la elasticidad cutánea, con aparición de fisuras- (Figura 3). En el diagnóstico de la dermatitis alérgica de contacto van a resultar fundamentales la anamnesis y la topografía de las lesiones. El inicio repentino obliga a pensar en una dermatitis de contacto alérgica. También serán especialmente sugestivos para este diagnóstico aquellos eccemas localizados en la cara, las manos y los pies. En la conclusión del diagnóstico definitivo deberán tenerse en cuenta la exacerbación o no durante la actividad laboral, la práctica de aficiones o deportes, así como la relación con la aplicación de cosméticos o productos terapéuticos. En la edad infantil, la dermatitis plantar juvenil plantea con frecuencia el diagnóstico diferencial con respecto a una dermatitis de contacto alérgica frente al calzado, que a menudo sólo puede resolverse -casi siempre a favor de la primera- tras la práctica de unas pruebas epicutáneas.

Todo paciente con sospecha de padecer una dermatitis de contacto alérgica será tributario de pruebas epicutáneas estándar, a las que pueden añadirse baterías específicas en función de la etiología presumida.

La existencia de una dermatitis atópica de base no descarta la posibilidad de una alergia de contacto. De hecho, se ha afirmado que los individuos atópicos presentan una elevada incidencia de dermatitis de contacto, a lo que podría contribuir la intensa y precoz exposición a cosméticos y tratamientos o la presencia de soluciones de continuidad cutánea que favorecerían la sensibilización, así como los

trastornos inmunitarios subyacentes (40). De este modo, las lesiones clínicas de atopia pueden empeorar y ver modificadas sus características iniciales al aplicarse un producto tóxico frente al que el individuo sea alérgico.

Dermatitis por autosensibilización

Bajo este término se agrupan aquellos procesos caracterizados por el desarrollo de una dermatitis aguda desarrollada a resultas de un proceso inflamatorio distante, siendo uno de los ejemplos más representativos las dermatitis por autosensibilización que acompañan a episodios de exacerbación de úlceras por insuficiencia venosa crónica.

En estos casos, siguiendo en 1 a 2 semanas el agravamiento del proceso primario, puede comprobarse la aparición de pápulas y placas eritematovesiculosas, muy pruriginosas, distribuidas en cualquier territorio del tegumento cutáneo. En general la dermatitis por autosensibilización persistirá e incluso se generalizará hasta que la causa primaria reciba tratamiento. Esta dermatosis puede resultar clínicamente muy similar a un brote de dermatitis atópica. Sin embargo, la ausencia de antecedentes de atopia y la identificación de un desencadenante primario capaz de justificar el proceso deben orientar hacia esta posibilidad. El estudio histológico permitirá poner de manifiesto una dermatitis espongiótica asociada a un infiltrado superficial perivascular linfocitario, indistinguible de un eccema atópico.

Dermatosis físicas. Dermatitis irritativa

Se entiende por dermatitis de contacto irritativa toda aquella lesión inespecífica secundaria a la exposición de la piel frente a un irritante primario capaz de deteriorarla de forma directa a través de mecanismos no inmunológicos (41). Los agentes implicados pueden ser químicos -jabones, aceites, cáusticos-, físicos -radiaciones, polvos, fibras- o mecánicos.

Las dermatitis de contacto irritativas no siguen el patrón bilateral y simétrico de la dermatitis atópica y quedarán limitadas a la zona de contacto con el agente desencadenante. Tampoco es constante el prurito, signo por el contrario típico de la dermatitis atópica.

Dermatitis Atópica

La dermatitis irritativa puede ser, en virtud de las características del estímulo desencadenante, aguda o crónica. Las formas agudas comienzan en forma de un eritema difuso en la zona en contacto con el irritante, que puede evolucionar hacia la aparición de pápulas, vesículas o incluso ampollas, si éste es lo suficientemente intenso o reiterado. En caso de persistir los factores causales, evolucionará hacia una dermatitis crónica, en la que la manifestación más constante será una marcada xerosis cutánea, a la que pueden añadirse fisuras, ulceraciones y cambios pigmentarios. Una vez alterada la función barrera epidérmica, y si no se ponen los medios para restaurarla, irritantes muy débiles, como el agua, los cambios de temperatura o pequeños microtraumatismos serán suficientes para perpetuar las lesiones.

Las características distintivas de algunas de estas dermatitis irritativas han permitido destacarlas como entidades individualizadas. La dermatitis del ama de casa es una variedad de dermatitis crónica, seca y fisurada, que afecta a las palmas de las manos y los dedos, como resultado del contacto con una amplia gama de sustancias irritantes, en general acompañadas de un lavado excesivo de las manos. Pueden verse lesiones similares en todas aquellas profesiones en las que sea habitual una exposición frecuente a detergentes y limpiadores, tales como personal de cocina, camareros o sanitarios. En este proceso destaca una marcada prominencia de las líneas fisiológicas de la palma de los dedos, que contrasta con la pérdida de los dermatoglifos en los pulpejos. El desarrollo de fisuras dolorosas es casi constante y representa el principal motivo de consulta.

La dermatitis invernal del dorso de las manos aparece habitualmente en jóvenes que desarrollan su actividad al aire libre y contactan con frecuencia con agua y/o humedad. Las lesiones se distribuyen en el dorso de las manos, en donde la piel tiene un aspecto eritematoso, descamativo y discretamente hiperpigmentado.

La pulpitis irritativa es una pulpitis seca, descamativa y fisurada, muy frecuente en trabajos en los que existe un contacto constante de las puntas de los dedos con la humedad o en aquellos sometidos a constantes microtraumatismos. El diagnóstico diferencial con respecto a una pulpitis atópica o psoriásica no resulta fácil y se fundamentará en la historia clínica y en la búsqueda de lesiones clínicas sugestivas de estas dos dermatosis.

La dermatitis irritativa aerotransportada es el resultado de la acción nociva de sustancias liberadas a la atmósfera, que entran en contacto con aquellas zonas del tegumento cutáneo más accesibles. En esta variante de dermatitis irritativa, el motivo de consulta acostumbra a ser prurito y quemazón, acompañado o no de eritema, que se corresponde a la inspección con signos de rascamiento y una dermatitis subaguda localizada en la cara -en particular en los párpados-, el cuello, el dorso de las manos, la región submentoniana y la zona retroauricular. El diagnóstico de este proceso resulta difícil, al serlo la identificación de los elementos del medio que la desencadenan. La distribución topográfica puede remedar a la de una dermatitis atópica, en particular por la presencia de lesiones eczematosas pruriginosas de curso recurrente sin ningún desencadenante claro, por lo que debe tenerse en cuenta ante el desarrollo de lesiones eczematosas sin una historia previa de dermatitis atópica.

Aunque potencialmente cualquier individuo, sometido a un factor irritante adecuado, puede desarrollar una dermatitis de contacto irritativa, determinados factores del huésped, tales como una constitución atópica, predisponen a su desarrollo y condicionan la gravedad de la clínica.

Enfermedades ampollares. Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme es una dermatosis ampollar incluida en el concepto de enteropatía sensible al gluten. Aunque puede iniciarse en cualquier momento de la vida, la mayoría de los casos se describen en adultos jóvenes (42).

En la clínica se presenta con pápulas eritematoedematosas y vesículas distribuidas de forma bilateral y simétrica en el cuero cabelludo, los hombros, las escápulas, los codos, la espalda, el sacro, las nalgas y las rodillas (Figura 4). La distribución arracimada de las lesiones que da nombre a la entidad, aunque muy característica y útil a la hora de pensar en este diagnóstico, es inconstante. De hecho, en ocasiones el único hallazgo en la exploración física van a ser lesiones erosivas y costrosas con hiper o hipopigmentación postinflamatoria secundarias al rascamiento, derivado éste del intenso prurito, constante en la enfermedad. Este hecho, unido al curso a brotes con episodios de mejoría y exacerbación y a la mayor prevalen-

Dermatitis Atópica



Fig. 4. Dermatitis herpetiforme

cia de la dermatitis atópica, condiciona que algunos individuos con dermatitis herpetiforme sean inicialmente catalogados como atópicos durante meses o años (43). La afectación oral, infrecuente, implica a los labios, la mucosa oral, el paladar blando, la lengua o el reborde alveolar.

El estudio histopatológico es una exploración fundamental e imprescindible en el diagnóstico de la dermatitis herpetiforme, que no debe demorarse si existe una sospecha fundada. El hallazgo más característico es la presencia de cúmulos de neutrófilos en las puntas de las papilas, entre los que podrán observarse restos de polvo nuclear. En la unión dermoepidérmica, por encima de aquellos, van a formarse hendiduras que darán lugar a vesículas subepidérmicas. Sin embargo, el dato definitivo es la demostración de depósitos granulares de IgA, C3 y fibrina en las puntas de las papilas dérmicas de la piel perilesional mediante estudios de inmunofluorescencia.

Se considera que la inmensa mayoría de individuos con dermatitis herpetiforme padece una enteropatía sensible al gluten, que sólo mostrará síntomas de malabsorción en menos del 5% (44). Sin embargo, la biopsia intestinal pondrá de manifiesto las características histopatológicas de una enteropatía sensible al gluten moderada o grave en al menos el 80% de los casos. Las exploraciones complementarias referidas al funcionalismo intestinal, como la sobrecarga de xilosa, serán anormales en más del 50% de los pacientes. Los estudios de laboratorio son poco útiles para descartar el diagnóstico, pero sí pueden servir para apoyarlo. Dentro de éstos, se han determinado, con prevalencia variable, anticuerpos antigliadina, antiendomiso, antitransglutaminasa tisular, ANA, antirreticulina, anti-tiroideos y anticélulas parietales gástricas (45,46).

Infecciones

Dermatofitosis

Las placas de tiña facial o del cuerpo pueden ser confundidas, por su aspecto clínico numular y su carácter pruriginoso, con eccemas atópicos sobreinfectados por estafilococo dorado (47). Sin embargo, la exploración detallada pondrá de manifiesto un borde, habitualmente circular o policíclico, en el que acostumbran a encontrarse vesículas y, sobre todo, pústulas, en principio no habituales en el eccema atópico, así como un centro de curación frente al aspecto más homogéneo de los eccemas (48). También orientará hacia el diagnóstico de tiña el rápido crecimiento centrífugo, la distribución asimétrica lejos de las áreas típicas de dermatitis atópica, así como los antecedentes epidemiológicos de riesgo.

En la tiña del pie, las formas escamoso-hiperqueratósicas plantares y dishidrotiformes pueden ser indistinguibles en la clínica de lesiones eccematosas. En la exploración puede ser de utilidad el hallazgo de otros signos de tiña del pie, tales como la presencia de fisuración y maceración en los espacios interdigitales, en particular entre el cuarto y quinto dedos, o de onicomiosis. La tiña del pie es poco frecuente en la infancia. De hecho, la más habitual dermatitis plantar juvenil es a menudo diagnosticada y tratada erróneamente como una infección fúngica.

Las tiñas de la cabeza, en particular las llamadas "de puntos negros", causadas por organismos endotrix, tales como *T. tonsurans* o *T. violaceum*, pueden ser confundidas con placas eccematosas, al acompañarse de una descamación difusa con una caída del pelo que puede ser al principio poco evidente. Sin embargo, la tracción pondrá de manifiesto un efluvio impropio de la dermatitis atópica.

En cualquiera de los casos anteriores, si existe una duda razonable, debería llevarse a cabo una toma de muestras para KOH y cultivo.

Debe recordarse que tanto la dermatitis atópica como algunas formas de tiña, por ejemplo la del pie, resultan muy prevalentes, por lo que no es rara la connivencia de ambos procesos.

Enfermedad de Hansen

Algunas formas de lepra, en particular en sus variantes lepromatosa inicial e indeterminada, pueden presentarse en forma de má-

Dermatitis Atópica

culas hipopigmentadas de fácil confusión con el dartros, en especial en individuos de fototipos pigmentados (49).

En el diagnóstico diferencial serán útiles, además de la inspección detallada, la exploración de la sensibilidad táctil, dolorosa y térmica, la palpación de los nervios periféricos y, en caso de que persista la duda, el estudio histológico y microbiológico.

Infestaciones. Escabiosis

El diagnóstico de escabiosis debe considerarse en cualquier paciente de cualquier edad en el que el motivo de consulta sea un cuadro de prurito persistente e intenso, síntoma guía también de la dermatitis atópica. En la exploración, y en función del tiempo de evolución de la infestación pueden encontrarse, tras una inspección rápida, una dermatitis irritativa secundaria al rascamiento con presencia de erosiones y placas impetiginizadas, así mismo frecuentes en individuos atópicos.

A ello puede contribuir el hábito higiénico excesivo que adoptan algunos pacientes en su intento por combatir el prurito o incluso el desarrollo de una dermatitis de contacto irritativa o alérgica, tras la reiterada aplicación de diversos productos tópicos destinados a tratar el prurito. De todos modos, un cierto grado de sospecha y una mínima anamnesis pondrán de manifiesto un claro predominio nocturno del prurito, que respeta la cabeza, así como manifestaciones clínicas similares en familiares o personas cercanas en ausencia de una historia consistente de atopía. Por otro lado, la exploración minuciosa permitirá descubrir el predominio de las lesiones en zonas típicas de escabiosis -muñecas, espacios interdigitales, axilas, pezones, codos, glúteos y genitales-, en donde podrán encontrarse pápulas y pequeños nódulos, así como surcos lineares o irregulares -surcos acarinos- diagnósticos de esta infestación (Figura 5).

Linfomas T y procesos relacionados

Parapsoriasis

Las parapsoriasis son un grupo de dermatosis de curso crónico en las que las lesiones se presentan en forma de placas eritematosas, a veces con una tonalidad rosada o anaranjada, de límites habitual-

Fig. 5. Escabiosis



mente mal definidos y cubiertos por una fina descamación. En algunos casos puede observarse cierto grado de atrofia cutánea que puede llegar a ser el hallazgo predominante. Aunque el estudio microscópico mostrará la mayoría de las veces hallazgos inespecíficos, debe buscarse la presencia de infiltrados linfocitarios intraepidérmicos acompañados de escasa espongirosis. La trascendencia del diagnóstico de las parapsoriasis en placas viene condicionada por el hecho de que del 10 al 30% de aquellos casos con placas de gran tamaño evolucionará con el tiempo hacia una micosis fungoide (50).

Micosis fungoide

La micosis fungoide es infrecuente en la edad infantil, aunque probablemente menos de lo que se ha reconocido. De hecho, la lenta evolución en el tiempo de esta enfermedad y la necesidad de confirmación histológica condiciona que el diagnóstico se retrase durante años, siendo confundida con otras dermatosis descamativas tales como la dermatitis atópica. Sin embargo, la falta de respuesta frente a los tratamientos indicados en dermatosis inflamatorias, la distribución caprichosa e irregular de las lesiones o la extensión de la clínica cutánea obligará a plantear esta posibilidad (51). La mayoría de pacientes con micosis fungoide diagnosticada durante la niñez y la adolescencia presentarán casi siempre unas pocas placas (52). En pacientes de fototipos oscuros se ha descrito una forma de micosis fungoide hipopigmentada muy semejante a la pitiriasis alba (53).

En el adulto, diversos estudios retrospectivos han permitido establecer que el periodo de latencia entre el inicio de las lesiones cutáneas y el diagnóstico de micosis fungoide oscila de 4 a 10 años, con una media de unos 6 años. En este tiempo, los pacientes reci-

Dermatitis Atópica

birán con frecuencia el diagnóstico de dermatitis atópica, psoriasis o neurodermatitis. La presencia de un número variable de placas eritematodescamativas de diferente tamaño, de distribución asimétrica, habitualmente en áreas no expuestas y que responden mal frente a los tratamientos probados debe hacer pensar en esta posibilidad (Figura 6). Por supuesto, el diagnóstico de dermatitis atópica debe cuestionarse ante la aparición de placas infiltradas, tumores o áreas de alopecia mucinosa, signos todos ellos de la progresión del linfoma cutáneo.

Aunque el diagnóstico de micosis fungoide se fundamenta en el estudio histológico, en las fases iniciales su interpretación supone notables dificultades. El infiltrado en banda de linfocitos atípicos con núcleos cerebriformes, epidermotropismo y formación de microabscesos de Pautrier se consideran los hallazgos histológicos característicos de la micosis fungoide. El examen inmunohistoquímico, que pondrá de manifiesto una proliferación de linfocitos cooperadores CD 4, o los estudios del reordenamiento del gen del TCR por reacción en cadena de la polimerasa, demostrarán clonalidad en la mayoría de casos (54).

Otros procesos de etiología incierta

Dermatitis friccional liquenoide de la infancia

Esta dermatosis, descrita por Sutton en 1956, se define como una erupción constituida por pápulas planas, liquenoides, a veces algo hipopigmentadas, de 2-3 mm, confluentes en placas localizadas en el dorso de las manos, los codos o las rodillas, que hacen típicamente su aparición durante la época estival.



Fig. 6. Micosis fungoide

El proceso, asintomático o discretamente pruriginoso, predomina en los varones, alcanzando su máxima prevalencia entre los 4 y 12 años de edad (55). Como desencadenantes han sido implicados tanto factores traumáticos por rozamiento con arena, vestidos o materiales rugosos, como aquellos relacionados con la radiación solar, debido al predominio de las lesiones durante la primavera y el verano, con mejoría espontánea posterior. La distinción entre la dermatitis friccional liquenoide de la infancia y la DA no es clara, ya que no sólo se reconoce el estatus atópico como un factor predisponente para este proceso, sino que, en opinión de algunos autores, esta dermatosis no sería más que una manifestación peculiar de dermatitis atópica (56). El estudio histopatológico es inespecífico y mostrará hiperqueratosis, un grado moderado de acantosis y un discreto infiltrado linfocitario en la dermis superior.

Queratosis pilar

La queratosis pilar es un proceso que se manifiesta en forma de pápulas milimétricas acuminadas hiperqueratóticas, que predominan en la zona proximal de extensión de los brazos y los muslos y, con menor frecuencia, en el tronco y la cara. En algunos casos las lesiones pueden acompañarse de un discreto eritema folicular. La queratosis pilar es una dermatosis muy prevalente que puede encontrarse, en distinta medida, en al menos el 50% de la población adolescente y el 40% de los adultos. Aunque el diagnóstico diferencial con respecto a la dermatitis atópica de predominio folicular es difícil, esta última acostumbra a predominar en el tronco, es pruriginosa y responde frente al empleo de corticoesteroides tópicos (57).

Eritema anular centrífugo

El eritema anular centrífugo es una dermatosis de etiología desconocida, definida por el desarrollo de lesiones eritematosas anulares y arciformes de crecimiento centrífugo que predominan en el tronco o las extremidades superiores. La duración del proceso, de 9 meses de media, puede ir desde unas pocas semanas a varias décadas (58). Aunque en un primer momento puede haber una única lesión, a lo largo del curso de la enfermedad suelen desarrollarse varias placas de contornos policíclicos, en cuyo interior quedan zonas

Dermatitis Atópica

de piel normal o discretamente hiperpigmentada. Los bordes se encuentran levemente sobreelevados y se coronan por una fina descamación (Figura 7). La distribución caprichosa y asimétrica de las lesiones, la ausencia de prurito y la falta de respuesta a los tratamientos convencionales permitirá en general distinguir este proceso de la dermatitis atópica. El estudio histológico pondrá de manifiesto un infiltrado linfocítico perivascular superficial, espongiosis epidérmica focal y montículos de paraqueratosis (59).



Fig. 7. Eritema anular centrífugo

Pitiriasis rosada

La pitiriasis rosada es una dermatosis muy prevalente en individuos jóvenes. Su predominio en la primavera y en el otoño y la descripción de pequeñas epidemias apoyan su presumible etiología infecciosa si bien, al menos de momento y a pesar de los esfuerzos realizados, no ha logrado identificarse el agente responsable.

Las manifestaciones cutáneas pueden verse precedidas de pródromos en forma de una moderada afectación del estado general, náuseas, pérdida del apetito, fiebre, cefalea o artralgias, si bien más a menudo la clínica cutánea es la primera y única manifestación del proceso.

El cuadro clínico, en su forma más típica, se inicia con la llamada placa heraldo, presente en el 50-90% de los casos en forma de una lesión única oval o redondeada, con un centro eritematoanaranjado y un borde periférico delimitado por una fina descamación. En ocasiones, sin embargo, bien de forma espontánea o tras la aplicación de productos tópicos, la placa puede mostrar un aspecto eccematoso de bordes papulovesiculares. Con frecuencia esta lesión inicial pasa inadvertida o es tratada erróneamente como una dermatomycosis o un eccema.

Tabla III. Factores etiológicos del prurito sine materia (60)

- Sequedad cutánea: ictiosis, atopia, senilidad, lavado excesivo.
 - Enfermedad hepatobiliar: cirrosis, obstrucción biliar, fármacos, embarazo.
 - Enfermedad renal: insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo secundario.
 - Enfermedad endocrina: diabetes, hiper e hipotiroidismo, hiperuricemia, postmenopausia.
 - Enfermedad hematológica: ferropenia, policitemia vera, linfoma de Hodgkin, leucemia.
 - Neoplasia interna: neoplasia hematológica, adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas.
 - Infestaciones: oxiuriasis.
 - Prurito psicógeno
 - Prurito idiopático
 - Fármacos
- * Por colestasis: amiodarona, anticonceptivos orales, metimazol, fenitoína.
* Por liberación de histamina: morfina, codeína, AINES, contrastes iodados.

ma numular. Sin embargo, de 2 a 21 días después, el paciente advertirá alarmado el desarrollo de una erupción generalizada, de predominio en el tronco, la cara interna de los brazos y las piernas o incluso el cuello, constituida por lesiones similares a la mancha heraldo, pero de menor tamaño. La dermatosis, que puede cursar a brotes durante un periodo de 2 semanas a 2 meses, adoptará en el tronco una distribución denominada "en árbol de Navidad". El curso agudo del proceso y las características clínicas citadas facilitan el diagnóstico a poco que se conozca esta posibilidad. Sin embargo, en alrededor del 20% de los pacientes la presentación clínica se manifiesta de forma atípica, siendo posible que falte la mancha heraldo o que predominen las lesiones en las zonas acras, las axilas, las ingles o incluso la cara, lo que desorientará inicialmente al clínico. La presencia o no de prurito no va a resultar en este caso de utilidad, ya que éste se describe, en grado variable, hasta en el 75% de los casos de pitiriasis rosada. El estudio histopatológico, exploración complementaria en principio no imprescindible, mostrará una paraqueratosis parcheada con espongiosis focal, que en ocasiones se acompañará de vesículas microscópicas. En la dermis superficial podrá observarse un infiltrado perivascular compuesto por linfocitos, histiocitos o incluso eosinófilos.

De todos modos, y aún cuando se planteen problemas diagnósticos con respecto a otras dermatosis como la dermatitis atópica, la resolución espontánea propia de la pitiriasis rosada resolverá cualquier duda.

Dermatitis Atópica

Tabla IV. Factores etiológicos más frecuentes del prurito de origen dermatológico (60)

1. **Infestaciones:** pediculosis, escabiosis, picaduras.
2. **Enfermedades inflamatorias:** dermatitis atópica, enfermedades ampollares, psoriasis, miliaria, urticaria, toxicodermias, erupción polimorfa lumínica, acné, eccema seborreico, liquen plano.
3. **Enfermedades infecciosas:** dermatofitosis, varicela.
4. **Otras:** piel seca, mastocitosis, micosis fungoides, queratosis actínicas.

Procesos que cursan con prurito generalizado

Puede plantearse el diagnóstico diferencial con la dermatitis atópica en todos aquellos procesos que cursen con prurito generalizado (Tabla III). Esto es así porque no siempre resulta fácil distinguir las lesiones primarias de dermatitis atópica de aquellas que resultan del rascamiento, tales como eritema, excoriaciones y ecematización secundaria. El prurito generalizado puede asociarse tanto a procesos dermatológicos como a enfermedades sistémicas (Tabla IV) (60).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hurwitz S, Kirsch N, Mc Guire J. Re-evaluation of ichthyosis and hair shaft abnormalities. Arch Dermatol 1971; 103: 266-271.
2. Green SL, Muller SA. Netherton's syndrome. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 329-337.
3. Rosen FS. The primary immunodeficiencies: Dermatologic manifestations. J Invest Dermatol 1976; 67: 402-411.
4. Arbiser JL. Genetic immunodeficiencies: Cutaneous manifestations and recent progress. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 82-89.
5. Weston WL. Cutaneous manifestations of defective host defenses. Pediatr Clin North Am 1977; 24: 395-407.
6. Peacocke M, Siminovitch KA. Wiscott-Aldrich syndrome: new molecular and biochemical insights. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 507-522.
7. Cohen LE, Tanner DJ, Schaefer HG. Common and uncommon cutaneous findings in patients with Ataxia-Telangiectasia. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 431-438.
8. Katchourine I, Pradalier A. Hyperimmunoglobulinémies E rares. Red Med Interne 1998; 19: 185-191.
9. Mouy R, Fisher A, Vilverm E. Incidence, severity and prevention of infections in chronics granulomatous disease. J Pediatr 1989; 114: 555-560.
10. Gallin JI, Malech HL. Update on chronic granulomatous diseases of childhood. JAMA 1990; 263: 1533-1537.
11. Ochs HE, Igo RP. The NBT slide test. J Pediatr 1973; 83: 77-82.

12. Allen RC, Stejernholm RL, Reed MA. Correlation of metabolic and chemiluminescent responses of granulocytes from three female siblings with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1977; 136: 510-518.
13. Postigo C, Ivars J, Ortiz FJ, Regueiro JR, Llamas R, Guerra A, Iglesias L. Cutaneous lesions in severe combined immunodeficiency: two cases reports and a review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 314-321.
14. Fonseca E. Acrodermatitis enteropática y síndromes afines. II Symposium de Dermatología Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña, 29-30 Abril/1 Mayo 1999.
15. Van Wouwe JP. Clinical and laboratory diagnosis of Acrodermatitis Enteropathica. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 2-8.
16. Goskowicz M, Eichenfield LF. Cutaneous findings of nutritional deficiencies in children. *Curr Op Pediatr* 1993; 5: 441-445.
17. Sehgal VN, Jain S. Acrodermatitis Enteropathica. *Clin Dermatol* 2000; 18: 745-748.
18. Hernández A, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Acrodermatitis enteropática: presentación de dos nuevos casos. *Actas Dermosifiliogr* 1996; 87: 327-330.
19. Domingues JC, Moreno A, Baptista AP. Acrodermatitis enteropática. Revisión de 11 casos. *Piel* 1994; 9: 323-329.
20. Olhom-Larsen P. Untreated Acrodermatitis Enteropathica in adults. *Dermatologica* 1978; 156: 155-156.
21. González JR, Vázquez-Botet M, Sánchez JL. The histopathology of acrodermatitis enteropathica. *Am J Dermatopathol* 1982; 4: 303-311.
22. Lee B. Las enfermedades metabólicas y la piel. Shering.
23. Nova MP, Kaufman M, Halperin A. Scleroderma-like skin indurations in a child with phenilketonuria: A clinicopathologic correlation and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 329-333.
24. Freij B, Kaloustian VM. Prolidase deficiency. A metabolic disorder presenting with dermatologic signs. *Int J Dermatol* 1986; 25: 431-433.
25. Fonseca E. En: *Dermatitis del pañal*. Biblioteca de Dermatología Pediátrica Shering. Madrid 1995; Aula Médica SA: 7-55.
26. Sola MA, Ribera M, Ferrándiz C eds. *Dermatitis seborreica*. Madrid 1996; Mosby/Doyma Libros SA: 29-52.
27. Unamuno P, Armesto S, Yáñez S. Dermatitis seborreica infantil. *Piel* 1993; 8: 333-337.
28. Podmore P, Burrows D, Eedy DJ, Stanford CF. Seborrheic eczema: a disease entity or a clinical variant of atopic eczema?. *Br J Dermatol* 1986; 115: 341-350.
29. Neville EA, Finn OA. Psoriasisiform napkin dermatitis: a follow up study. *Br J Dermatol* 1975; 92: 279-285.
30. Menni S, Piccino R, Baietta S, Ciuffreda A, Scotti L. Infantile seborrheic dermatitis: seven years follow-up and some prognostic criteria. *Pediatr Dermatol* 1989; 6: 13-15.
31. Lorette G, Vaillant L. Dermites du siège des nourrissons. *Ann Dermatol Venerol* 1990; 117: 213-219.
32. Zambrano E, Torrelo A, Zambrano A. Dermatitis del pañal. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Dermatología Pediátrica (Volumen II)*. Barcelona 2001; ESMON SA: 135-139.

Dermatitis Atópica

33. Mc Cune AB, Weston WL, Lee LA. Prognosis for fetal outcome and mother's and children health in neonatal lupus families. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 493.
34. Ferrando J. Histiocitosis X. II Symposium en Dermatología Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña, 29-30 Abril/ 1 Mayo 1999.
35. Watson W, Farber EM. Psoriasis in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1971; 18: 875-895.
36. Díaz-Perez JL, Arregui MA, Izu R, Goday J. Psoriasis en la infancia. *Piel* 1993; 8: 86-91.
37. Hansted B, Lindschow R. Pityriasis amiantacea and psoriasis. A follow-up study. *Dermatologica* 1983; 166: 314-315.
38. Beylot C, Puissant A, Bioylac P, Saurat JH, Pringuet R, Doutre MS. Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl* 1979; 87: 95-97.
39. Epstein E, Maibach HI. Eczematous psoriasis: What is it? Roenigk HH, Maibach HI eds. En: *Psoriasis, Second edition, revised and expanded*. New York, 1991; Marcel Dekker, Inc: 9-14.
40. Cronin E, Bandmann HJ, Calnan CD. Contact dermatitis in the atopic. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1970; 50: 183-187.
41. De la Cuadra J. Dermatitis de contacto irritativa: concepto, fisiopatología y tipos clínicos. *Piel* 1988; 3: 413-423.
42. Mobergen H, Kastrup W, Nilsson LA. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Western Sweden. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64: 400-404.
43. Katz SI, Hall RP III, Lawley TJ, Strober W. Dermatitis herpetiformis. The skin and the gut. *Ann Intern Med* 1980; 93: 857-874.
44. Van der Meer JB. Gluten-free diet and elemental diet in dermatitis herpetiformis. *In J Dermatol* 1990; 29: 679-692.
45. Polanco I, Fonseca E. Dermatitis herpetiforme. *Piel* 1994; 9: 487-495.
46. Polanco I. Concepto actual de la relación enfermedad celíaca- dermatitis herpetiforme. II Symposium de Dermatología Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña, 29-30 Abril/ 1 Mayo 1999.
47. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatología (Ed Esp)*. Barcelona, 1995; Springer-Verlag Ibérica SA: 225-253.
48. Martin AG, Kobayashi GS. Fungal diseases with cutaneous involvement. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in General Medicine (4th ed)*. New York: Mac Graw-Hill, 1993: 2421-2452.
49. Mc Dougal C, Ulrich MI. Mycobacterial Disease: Leprosy. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in General Medicine (4th ed)*. New York: Mac Graw-Hill, 1993: 2395-2410.
50. Lazar AP et al. Parapsoriasis and mycosis fungoides: The Northwestern University experience, 1970 to 1985. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 919.
51. Zackheim HS, Mc Calmont TH, Deanovic FW, Odom RB. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 557-562.
52. Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A, Dardano F, Bernengo MG. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology* 1999; 199: 8-14.

53. Whitmore SE, Simmons-O'Brien E, Rotter FS. Hypopigmented mycosis fungoides. Arch Dermatol 1994; 130: 476-480.
54. Obón ML, Febrer MI. Micosis fungoide en la infancia. Piel 2001; 16: 9-14.
55. Waisman M, Sutton RL Jr. Frictional lichenoid eruption in children: recurrent pityriasis of the elbows and knees. Arch Dermatol 1996; 94: 592-593.
56. Menni S, Piccinno R, Baietta S, Pigatto P. Sutton's summer prurigo: a morphologic variant of atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 1987; 4: 205-208.
57. Lateef A, Schwartz RA. Keratosis pilaris. Cutis 1999; 63: 205-207.
58. Mahood JM. Erythema annulare centrifugum; a review of 24 cases with specific reference to its association with underlying disease. Clin Exp Dermatol 1983; 8: 383-387.
59. Ackerman AB. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978; 174-175, 231-233, 283-284.
60. Carrascosa JM, Ferrándiz C. Tratamiento del prurito y la urticaria. Medicina Integral 1999; 33-45.

Calidad de vida y pronóstico de la dermatitis atópica

J.A. RATÓN NIETO

CALIDAD DE VIDA Y DERMATITIS ATÓPICA

El concepto de calidad de vida y, más en concreto, el de calidad de vida relacionada con la salud, se ha introducido como un factor importante a tener en cuenta en la práctica e investigación clínica hace tan sólo unos pocos años. A pesar de que los dermatólogos han sido siempre conscientes de que una enfermedad cutánea debía tener un mayor o menor efecto adverso en la vida cotidiana de sus pacientes, aparte del componente puramente médico, hasta la década de los 80 no se realizan los primeros intentos serios para cuantificar con métodos de medición fiables este aspecto, infravalorado hasta ese momento, de la relación médico-enfermo.

Desde entonces y hasta la actualidad, se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar y concretar diversas técnicas de medición de la calidad de vida en los pacientes con enfermedades dermatológicas, ya que es fácilmente comprensible el impacto negativo que muchas de estas enfermedades tienen sobre la vida de los enfermos que las sufren, así como en las personas de su entorno. Por ello, diversos autores e instituciones como la Academia Europea de Dermatología y Venereología (1) han señalado la importancia de conocer y utilizar correctamente estas técnicas de medición de la calidad de vida, con el fin de disponer de más y mejor información sobre los aspectos subjetivos que realmente importan al paciente y que deben ser tenidos en cuenta por el médico a la hora de realizar una evaluación clínica detallada y valorar las diferentes opciones terapéuticas que se pueden ofrecer a un paciente concreto en un momento dado.

Por otro lado, no hay que olvidar que la medición de la calidad de vida de los pacientes es -cada vez más- un importante parámetro utilizado por las Autoridades Sanitarias a la hora de decidir la inversión de más o menos recursos humanos y/o económicos en uno u otro determinado campo de la Medicina, incluida la Dermatología (2).

Se ha definido la finalidad de la calidad de vida relacionada con la salud como "acortar la distancia existente entre las esperanzas y as-

piraciones de un paciente y lo que en realidad ocurre" (3). Esta definición es especialmente relevante en el caso de las enfermedades cutáneas, ya que muchos pacientes dermatológicos tienen enfermedades crónicas o incurables y el impacto que éstas tienen sobre su calidad de vida (en términos de relación con otros, de percepción de la propia imagen corporal o de autoestima) es subjetivo y está relacionado con las características individuales de cada paciente.

Así mismo, la valoración de la eficacia de un tratamiento en una enfermedad concreta ha consistido tradicionalmente en el estudio por parte del médico de unos determinados parámetros clínicos o analíticos, pero estos no siempre se corresponden con cambios en la calidad de vida, siempre subjetivos, de modo que dos pacientes con la misma valoración clínica por parte del médico pueden tener significativas diferencias en sus respectivas calidades de vida (4).

En el caso que nos ocupa, hasta un 54% de pacientes adultos con dermatitis atópica refieren que su enfermedad afecta directamente a su trabajo, mientras que hasta un 60% de los niños tiene alteraciones del sueño y más del 25% sufren diferentes problemas relacionados con la práctica de algún deporte, con las vacaciones o con la escolarización (5, 6).

Por ello, debido al gran impacto que la dermatitis atópica tiene sobre la calidad de vida de los pacientes que la sufren y los de su entorno, así como por su elevada incidencia en nuestro medio, es una de las dermatosis, junto a la psoriasis y el acné, en la que más se ha trabajado en los últimos años, para intentar transformar toda esa información subjetiva que relata un paciente concreto en datos útiles, mensurables y objetivos, mediante los estudios de calidad de vida.

¿Para qué sirve medir la calidad de vida?

La medición de la calidad de vida es importante, porque aporta un nuevo enfoque al estudio de un paciente concreto, más allá de la valoración de los índices clásicos clínicos o analíticos de afectación, incorporando la perspectiva del propio paciente. Es decir, intenta medir la importancia de las necesidades percibidas por los pacientes en sí y no por los clínicos (7).

Los estudios de Calidad de Vida Relacionada con la Salud, en general, se han venido utilizando en diversas áreas, como son:

Dermatitis Atópica

- la práctica clínica, influyendo en la toma de decisiones terapéuticas por parte del clínico;
- la investigación clínica, ya que el estudio del impacto de una determinada enfermedad en la calidad de vida de los pacientes es uno de los parámetros que se incluye cada vez más frecuentemente en los protocolos terapéuticos como medida cualitativa complementaria (8); la economía sanitaria, puesto que se estudia el impacto de las acciones médicas valoradas en términos cuantitativos (eficacia y tolerancia) y cualitativos (calidad de vida) y su relación con la utilización de los recursos médicos (9).

¿Cómo se mide la calidad de vida?

Las técnicas de medición de la calidad de vida consisten básicamente en la utilización de cuestionarios validados. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre con los instrumentos de medida tradicionales clínicos y biológicos, donde la sensibilidad y especificidad deben evaluarse en relación con medidas de referencia, no existen estas referencias básicas para los estudios de calidad de vida. Por ello, los diversos cuestionarios sobre calidad de vida han de compartir una serie de normas y propiedades con el fin de que sus resultados sean relevantes y puedan ser interpretados correctamente. Por un lado, las normas determinan la forma en que están confeccionados los cuestionarios, debiendo comprender una serie de preguntas y apartados que se presentan agrupados en diferentes encabezamientos o dimensiones (10). Por otro lado, los cuestionarios deben tener una serie de propiedades para que sus resultados sean útiles y relevantes, como son la fiabilidad de la encuesta (en términos de reproducibilidad), la validación (el cuestionario debe ser capaz de medir correctamente aquello para lo que se desarrolló) y la sensibilidad (debe ser suficientemente sensible para poder detectar en el paciente los cambios en su calidad de vida que se derivan de los tratamientos médicos).

Además, hay que tener en cuenta que la mayoría de estos cuestionarios han sido desarrollados por autores anglosajones y pueden ser útiles en una comunidad determinada de pacientes pero no en otras con diferente idioma y contexto sociocultural. Por ello, los cues-

tionarios no deben ser traducidos sin más para ser utilizados en pacientes de otros países, sino que han de ser sometidos a una validación transcultural, proceso complejo que puede dificultar aún más la generalización y estandarización de estos instrumentos de medición de la calidad de vida.

¿Cuáles son los principales cuestionarios utilizados para medir la Calidad de Vida Relacionada con la Salud?

Los cuestionarios desarrollados para valorar la calidad de vida relacionada con la salud han proliferado considerablemente en los últimos años. En función de lo que se quiera medir, se dividen en:

- Cuestionarios genéricos: pueden aplicarse a la población general o usarse para distintas enfermedades. Su principal ventaja radica en que permiten hacer comparaciones entre diferentes procesos, pero son poco específicos para el estudio de una determinada enfermedad en concreto, como puede ser la dermatitis atópica.

- Cuestionarios específicos para Dermatología: interpretan la repercusión global de las enfermedades dermatológicas en la calidad de vida de un paciente concreto.

- Cuestionarios específicos para una enfermedad cutánea concreta: existen cuestionarios desarrollados, algunos de ellos validados, para la psoriasis, acné, dermatitis atópica, urticaria, vitíligo, etc.

En general, los más relevantes para el clínico son los cuestionarios específicos, ya que son los que mejor reflejan la valoración subjetiva del paciente en el desarrollo de la enfermedad y los que más información ofrecen a la hora de obtener datos que ayuden al médico a tomar determinadas decisiones clínicas o terapéuticas, que pueden entrañar cierto riesgo (p. ej.: utilización de ciclosporina en el tratamiento de un paciente con dermatitis atópica, etc...).

En la Tabla I se muestran los diferentes cuestionarios desarrollados para la medición de la calidad de vida, así como los que se han utilizado en las enfermedades cutáneas en general y en la dermatitis atópica en particular.

Dermatitis Atópica

TABLA I. Relación de los diferentes cuestionarios utilizados en la medición de la CDV en general y específicos en dermatología.

CUESTIONARIOS MEDICIÓN CDV (EN ADULTOS)	Nº DE PREGUNTAS
CUESTIONARIOS DE SALUD GENERAL	
- Short-Form (SF) 36*	36
- United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP) *	136
- Nottingham Health Profile (NHP)	45
- General Health Questionnaire (GHQ)	28
- Patient Generated Index (PGI) *	5
CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS EN DERMATOLOGÍA	
- Dermatology Life Quality Index (DLQI)*	10
- Skindex	61 ó 29
- Dermatology Quality of Life Scales (DQOLS)*	41
- Dermatology Specific Quality of Life (DSQL)	44
- Impact of skin disease scale (IMPACT)	8
CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS EN DERMOPATÍAS	
- Psoriasis Disability Index (PDI)	10 ó 15
- Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI)	15
- Acne Disability Index	15
- Eccema Disability Index (EDI)*	15
CUESTIONARIOS MEDICIÓN CDV (EN NIÑOS)	
CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS EN DERMATOLOGÍA	
- Pediatric Symptom Checklist (PSC)	35
- Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)*	10
- Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQLI)*	10
CUESTIONARIO ESPECÍFICO FAMILIARES DE NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA	
- Dermatitis Family Impact (DFI)*	10

* Cuestionarios que se han utilizado en la medición de la calidad de vida en pacientes con dermatitis atópica (DA).

Medición de la calidad de vida en pacientes con Dermatitis Atópica según los diferentes cuestionarios

La dermatitis atópica es una enfermedad recurrente con un importante efecto sobre la calidad de vida, no sólo por el mero compromiso cutáneo que conlleva sino por el prurito intenso que suele estar asociado. En una encuesta realizada en el Reino Unido a más de 1.900 adultos diagnosticados de "eccema" (incluyendo dermatitis atópica), el 64% refirió que sus lesiones cutáneas afectaban a sus actividades sociales o de tiempo libre (como las actividades deportivas, su manera de vestir, o sus períodos vacacionales), mientras que las actividades laborales estaban afectadas para el 54%. En la misma encuesta, el 83% de las mujeres y el 71% de los hombres refirió que su trabajo doméstico se resentía debido a su enfermedad cutánea (trabajos de limpieza, jardinería o de cocina) (11). En otra encuesta publicada sobre 92 adultos con dermatitis atópica severa, también en el Reino Unido, el 80% refería que su enfermedad acababa alterando su vida familiar, mientras que las relaciones sexuales estaban afectadas en el 57% de los pacientes; un 45% preferiría tener hipertensión arterial, y un 39% diabetes en vez de dermatitis atópica, estando dispuesto un 49% a pagar 10.000 libras esterlinas o más si hubiese un tratamiento curativo definitivo para su enfermedad (12).

Por otro lado, es evidente la repercusión negativa que ejerce la dermatitis atópica tiene sobre los niños que la sufren. Estos niños pueden experimentar irritabilidad, frustración, tristeza y/o ansiedad, lo que puede ser además causa suficiente como para exacerbar su dermatitis e incrementar el prurito que ésta conlleva (13, 14); además, los niños suelen presentar diversas alteraciones del sueño que, en determinados casos, pueden desencadenar estados de fatiga crónica y bajo rendimiento escolar (13, 15). No debemos, por último, olvidar el impacto de la dermatitis atópica infantil en las personas del entorno familiar, fundamentalmente los padres, que sufren también sus consecuencias, habiéndose descrito disminución de la espontaneidad, aumento de la irritabilidad, conflictos a la hora de enfocar la educación de sus hijos atópicos (sobreprotección, permisibilidad,...) e incluso, en casos más crónicos e intensos, llegar a un deterioro importante de la relación padres-hijos (16).

Dermatitis Atópica

Por todo ello, la dermatitis atópica es una enfermedad en la que la medición de la calidad de vida es particularmente útil, y nos aporta una muy valiosa información acerca de cómo viven realmente los pacientes su enfermedad. A continuación se comentan los estudios más relevantes sobre el impacto de la dermatitis atópica en la calidad de vida, según los diferentes cuestionarios utilizados. De todos modos, hay que hacer la salvedad que la gran mayoría de los trabajos no refleja la realidad de la dermatitis atópica en su totalidad, puesto que hacen referencia a un subgrupo de enfermos muy concreto, que además no es el mayoritario, como es el de los pacientes adultos con dermatitis atópica clínicamente intensa.

Estudios de calidad de vida en la dermatitis atópica del adulto

Cuestionarios generales

UKSIP (United Kingdom Sickness Impact Profile)

Este cuestionario contiene 136 preguntas relacionadas con la salud general del individuo agrupadas en 12 áreas diferentes de actividades diarias, tanto en su dimensión física (cuidado corporal, movilidad, deambulación) como psicosocial (interacción social, comunicación, comportamiento emocional,...). La encuesta, que suele ser cumplimentada por los pacientes en menos de 20 minutos, debe considerar los efectos que la enfermedad y/o el tratamiento tienen sobre las actividades cotidianas a lo largo de un día determinado. Tras sumar las diferentes puntuaciones dadas por el paciente en cada uno de los apartados (perfil), se consigue una puntuación que marca la calidad de vida en general (índice) del enfermo.

Se considera un buen cuestionario para utilizar preferentemente en el ámbito de la investigación, pero tiene el inconveniente de ser demasiado largo en su confección, por lo que puede ser inviable en la práctica clínica. Validado inicialmente en Dermatología en el estudio de la psoriasis (17), en el caso de la dermatitis atópica ha sido utilizado en un estudio como marcador de la mejoría en la calidad de vida de los pacientes adultos con dermatitis atópica severa tras recibir tratamiento con ciclosporina A (18). Es interesante destacar que en este trabajo sólo se objetivó una muy pobre correlación entre los índices de calidad de vida y los índices clínicos de extensión e intensidad del eccema, lo

que evidencia que los índices clásicos de valoración de un paciente con dermatitis atópica no siempre se corresponden con los índices subjetivos de calidad de vida. Sin embargo, sí se demostró una correlación significativa entre este cuestionario general y otro específico de la dermatitis atópica, el Eczema Disability Index (EDI).

PGI (Patient Generated Index)

Este cuestionario general, ideado en 1994 (19), fue aplicado inicialmente en Dermatología en el estudio de la dermatitis atópica, por lo que también se podría clasificar dentro de los cuestionarios específicos (20). Fue diseñado para medir los efectos de una determinada enfermedad sobre aquellos aspectos de la vida de los pacientes que ellos consideran como los más importantes, permitiendo que sea el propio paciente quien primero defina y posteriormente cuantifique la intensidad en que están afectados, bien como consecuencia de la propia enfermedad, bien por efectos del tratamiento, al contrario de lo que ocurre con la mayoría de los demás cuestionarios, que se atienen a una serie de preguntas ya preestablecidas.

Así, el paciente debe confeccionar una lista de los 5 principales aspectos de su vida modificados por su enfermedad y posteriormente asignarles un valor numérico en función de la intensidad de la afectación. Las actividades citadas con mayor frecuencia por parte de los 56 adultos con dermatitis atópica que rellenaron el cuestionario, todos ellos habitantes de un área semi-rural de Escocia, como especialmente influenciadas por la DA, fueron: los trabajos de la casa y el jardín (25 casos), la profesión (19), la práctica de la natación (18), el sueño (15) y la sensación de incomodidad (15 casos). Este tipo de cuestionarios de respuestas abiertas es de gran ayuda para conocer cómo un paciente determinado se siente influenciado por tener una determinada enfermedad, pero es precisamente en esa flexibilidad y subjetivismo donde radica la mayor dificultad para concederles la validación y fiabilidad que estos estudios precisan.

Cuestionarios específicos para Dermatología

DLQI (Dermatology Life Quality Index):

Este cuestionario, publicado por Finlay y Khan en 1994 (21), es, con mucho, el más utilizado en el estudio de la medición de la cali-

Dermatitis Atópica

dad de vida de pacientes con enfermedades dermatológicas en general y con dermatitis atópica en particular, ya que es un instrumento de medición compacto, sencillo, práctico y suficientemente validado. Desarrollado a partir de la información obtenida de enfermos con diferentes dermatopatías, el DLQI es un cuestionario de sólo 10 preguntas, cada una con 4 posibles respuestas, a las que se contesta dando una puntuación de 0 a 3, en función de la intensidad de la afectación, y que están referidas únicamente a los últimos 7 días.

Los dominios de salud incluidos son: síntomas y percepciones (preguntas 1 y 2), actividades diarias (preguntas 3 y 4), ocio (preguntas 5 y 6), trabajo/estudio (pregunta 7), relaciones interpersonales incluyendo relaciones sexuales, (preguntas 8 y 9) y problemas derivados del tratamiento (pregunta 10). La puntuación máxima total que se puede obtener es, por tanto, de 30 puntos e indicaría una afectación máxima de la calidad de vida.

Este cuestionario ocupa sólo la cara de un folio y se cumplimenta sin dificultad y sin necesidad de supervisión por personas de diferente edad y nivel intelectual; dada su sencillez, se realiza en pocos minutos, entre 1 y 3, por lo que no resulta muy laborioso de utilizar en la consulta clínica, siendo la proporción de cuestionarios con alguna omisión de sólo el 2% (21). Además, el DLQI es un test suficientemente sensible como para detectar cambios tras modificaciones en la enfermedad dermatológica de base, como consecuencia bien del tratamiento, del ingreso hospitalario en los casos graves, o simplemente tras acudir a una consulta dermatológica (21-23). En concreto, se ha utilizado como instrumento de medición de la calidad de vida en pacientes en una consulta general dermatológica, en adultos con dermatitis atópica, enfermedad de Behçet, enfermedad de Darier, y se están realizando estudios en pacientes con úlceras en las piernas, psoriasis, acné, vitíligo, urticaria, pénfigo, alopecia, hidradenitis supurativa, ictiosis y alteraciones cutáneas fotoinducidas (24).

Por último, existen traducciones validadas del DLQI a varios idiomas, incluido el español (25,26), que avalan la fiabilidad de la encuesta (27,28).

En la Tabla II se resumen las mediciones de la calidad de vida en adultos con dermatitis atópica mediante este cuestionario, en estudios realizados en pacientes con enfermedades dermatológicas en

cuestas y, por supuesto, en la mayor dificultad que tienen los niños para verbalizar sus sentimientos o traducir sus sensaciones a escalas predeterminadas, sobre todo a edades tempranas.

Se han realizado, sin embargo, notables esfuerzos encaminados a paliar esta situación e intentar acercar los estudios de calidad de vida en dermatitis atópica a los principales sujetos de la enfermedad, es decir, a los niños. Estos esfuerzos han ido dirigidos, sobre todo, a intentar demostrar la mejoría en la calidad de vida después de recibir algún tipo de tratamiento tópico u oral.

Cuestionarios generales

CDLQI (Children's Dermatology Life Quality of Life)

Se trata de un cuestionario para pacientes entre 4 y 16 años de edad, que consta de 10 preguntas basadas en información recabada directamente de los niños (33). Según este cuestionario, las enfermedades dermatológicas que tienen un mayor impacto negativo en la calidad de vida de la población infantil son la dermatitis atópica, la psoriasis y la escabiosis (33).

Los mismos autores de esta encuesta reconocían que no era un instrumento adaptado a niños de menos de 4 años de edad, población en la que la incidencia y relevancia de la DA son también importantes. De todos modos, el CDLQI ha sido utilizado posteriormente por la *British Association of Dermatologists* como encuesta de calidad de vida en 237 niños atópicos de todas las edades, siendo el prurito/rascamiento y la pérdida de sueño los parámetros más señalados como afectados por la enfermedad (29).

Cuestionarios específicos

IDQLI (Infants' Dermatitis Quality of Life Index)

Publicado recientemente también por el grupo de Finlay (34), consiste de nuevo en un cuestionario sencillo, fácil de entender y rápido de realizar, de 10 preguntas, similar en su desarrollo al DLQI, puesto que también se confecciona puntuando de 0 a 3 cada una de las 10 cuestiones hasta un máximo posible de 30 puntos, si bien aquí se añade una pregunta adicional a los padres sobre la intensidad de la dermatitis de su hijo, que puntúa

Dermatitis Atópica

de 0 a 4. Aunque son lógicamente los padres los que responden la totalidad del cuestionario al estar éste especialmente diseñado para niños con dermatitis atópica de menos de 4 años de edad. Las cuestiones, seleccionadas a partir de información proporcionada por los propios padres, hacen referencia a: síntomas, carácter del niño, sueño (2 preguntas), juegos, actividades familiares, alteraciones en la alimentación, tratamientos, problemas con la ropa y problemas con el baño, todo ello en relación con los últimos 7 días.

En el estudio publicado sobre 89 niños de menos de 4 años con dermatitis atópica, los tres parámetros correspondientes a la calidad de vida más señalados como influidos por la enfermedad, fueron el prurito/rascamiento, cambios en el carácter y alteraciones del sueño (34). El cuestionario presentó una pobre correlación con la intensidad clínica de las lesiones, confirmando que la medición de la calidad de vida debe ser complementada con medidas clínicas para obtener un resultado global.

Cuestionarios sobre el impacto de la DA en la familia de los niños afectos

DFI (Dermatitis Family Impact questionnaire)

Aunque existían publicaciones previas sobre el alcance que tiene en la vida familiar que un miembro infantil de la familia tuviera dermatitis atópica grave, y sobre cómo el uso de ciclosporina oral disminuía dicho impacto (32), es de nuevo el grupo de Finlay el que diseña un cuestionario, también de 10 preguntas, que intenta captar específicamente este aspecto de la DA, a veces señalado como "secundario" (36-38).

A partir de la información obtenida de 34 familias (padres) de niños con DA entre 6 meses y 12 años de edad (Tabla IV), los autores elaboraron un cuestionario similar al CDLQI que fue posteriormente contestado por 56 familias de niños con dermatitis atópica, obteniéndose una puntuación media de 9,6 frente al 0,4 de las familias control. En este caso, los parámetros que mejor reflejaron el impacto que supone para las familias el que uno de sus hijos tenga DA fueron: dificultades para realizar bien los tratamientos, alteraciones en el sueño, el cansancio y las alteraciones emocio-

TABLA IV. Principales aspectos de la vida familiar afectados por tener un hijo con dermatitis atópica (según los padres) y porcentaje de padres que comunicaron estar afectados por dichos aspectos. (Tomada de 32).

Áreas de encabezamiento	%
Cuidados prácticos (carga extra de trabajo en la casa, ...)	74
Presión psicológica (sentimiento de culpa, frustración, falta de reposo..)	71
Estilo de vida familiar (no llevar una vida familiar "normal")	66
Alteraciones del sueño (sueño interrumpido,..) y cansancio	63
Escolarización (problemas escolares con alteración familiar)	60
Comportamiento del niño (irritabilidad, desobediencia...)	54
Vida social reducida	34
Relaciones interpersonales deterioradas por cansancio,...	29
Vacaciones alteradas o incluso restringidas (cambios de clima,..)	23
Apoyo inadecuado por parte de profesores y/o médicos	17
Gastos económicos extra significativos (ropas especiales, baños,..)	11

nales (sensación de depresión, frustración o culpabilidad), mientras que los parámetros menos considerados como afectados fueron el ocio y el tiempo dedicado a las compras (37). Un estudio posterior con este mismo cuestionario en 89 familias arrojó resultados similares y aportó una mayor validación al mismo (34). Existen otros cuestionarios, más extensos, creados por otros grupos para medir el impacto de la dermatitis atópica en los padres de los niños afectados (39).

Otros cuestionarios

Finlay ha utilizado las preguntas con valor hipotético de utilidad (12) para intentar conocer de un modo más práctico aún cómo la dermatitis atópica influye en los pacientes adultos que la sufren. Preguntas como: "¿Cuánto tiempo estaría dispuesto a emplear al día en tratar su piel si hubiese un tratamiento diario que dejara su piel completamente "normal" para ese día?", o "Suponiendo que pudiera elegir entre una cura definitiva de su enfermedad o recibir 1000 libras esterlinas pero no curarse, ¿qué preferiría?", pueden aportar una forma de expresión diferente acerca de cómo les afecta realmente la dermatitis atópica a estos enfermos, proporcionando un enfoque muy práctico, aunque posiblemente demasiado subjetivo.

Dermatitis Atópica

Mejoría de la calidad de vida en pacientes con dermatitis atópica tras recibir tratamiento por su enfermedad

Una de las principales utilidades de los estudios de calidad de vida, al menos desde el punto de vista práctico, es confirmar la validez de los diferentes tratamientos no sólo en términos de mejoría clínica, sino también en la percepción que el paciente tiene de su propia enfermedad, algo que puede no coincidir con la visión que tiene el médico. Además, en los últimos tiempos se observa un cambio profundo en la práctica de la medicina, ya que los pacientes se han convertido en sujetos con capacidad de decisión y crítica de las actuaciones médicas de las que son objeto (2). Por lo tanto, la decisión médica debe tener en cuenta los puntos de vista, los valores y preferencias del paciente, siempre que sea posible (9). Es importante conocer los deseos del paciente, con el fin de elegir la estrategia terapéutica correcta (10), sobre todo cuando se consideran decisiones clínicas que puedan entrañar cierto riesgo para el enfermo. A continuación se resumen los principales estudios publicados, que muestran una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica que reciben distintos tipos de tratamiento por su enfermedad.

Tratamientos sistémicos

Ciclosporina A

Se han realizado diversos estudios que confirman la mejoría en la calidad de vida en adultos con dermatitis atópica intensa tras recibir tratamiento con ciclosporina (40). En el primer estudio, realizado en 1993, se evaluaron 16 pacientes que tomaron placebo durante 8 semanas y posteriormente ciclosporina (5mg/Kg) otras 8 semanas, frente a 17 pacientes que recibieron primero ciclosporina y después placebo (18). La medición de la calidad de vida mediante dos escalas, una de salud general (UKSIP) y otra específica para eccemas (EDI) a las 0, 8 y 16 semanas evidenció una mejoría significativa de la calidad de vida de los pacientes en la fase del estudio en que se tomaba ciclosporina, siendo más pronunciada la mejoría en la secuencia placebo-ciclosporina que a la inversa. Curiosamente, en este estudio se objetivó que, aunque la recidiva clínica tras acabar el tratamiento con ciclosporina fue rápida, esto no se correspondió con una pérdida significativa de los niveles de ca-

lidad de vida, es decir, la mejoría en la calidad de vida de los pacientes persistió, a pesar de que hubo recaída clínica de la enfermedad (18).

Se han publicado otros trabajos que avalan las conclusiones precedentes, incluso en niños de 2 a 16 años con dermatitis atópica intensa, tratados con ciclosporina (5mg/Kg/d durante 6 semanas), aunque los métodos de medición de la calidad de vida utilizados no estén suficientemente documentados (41, 42). Un trabajo más reciente y amplio, efectuado sobre 106 adultos con dermatitis atópica intensa, confirma la utilidad de ciclosporina en forma de microemulsión en dosis iniciales de 150 ó 300 mg/d, con independiencia del peso del paciente, y certifica la mejoría en la calidad de vida de los pacientes medida según el cuestionario DLQI a las 2 y 8 semanas de tratamiento, siendo tanto la mejoría clínica como la mejoría en la calidad de vida mayores en el grupo que recibió la mayor dosis (DLQI basal: 15,5; DLQI a las 8 semanas de tratamiento: 6,6) (43).

Fotoféresis

Aunque existe alguna publicación sobre el efecto beneficioso de la fotoféresis en el tratamiento de la dermatitis atópica refractaria a otros tratamientos, la única referencia sobre el impacto de esta modalidad terapéutica en la calidad de vida de los pacientes tratados se limita a un caso aislado en el que, además, la medición de la calidad de vida no se hizo por ningún método previamente validado, sino únicamente atendiendo a anotaciones particulares del paciente a lo largo de 15 años de evolución de su enfermedad (44).

Fototerapia

El tratamiento combinado con UVA y UVB (3 sesiones/sem. durante 2 meses) en 12 adultos con dermatitis atópica mostró, entre otros hallazgos de interés, una mejoría significativa de la calidad de vida de los pacientes, medida según el cuestionario DLQI (DLQI basal: 10,8; DLQI al final del tratamiento: 3,6) (45).

Tratamientos tópicos

Corticoides

En el estudio realizado en nuestro país con el fin de comprobar la validez de la versión en español del DLQI, este cuestio-

Dermatitis Atópica

nario fue cumplimentado, entre otros, por 114 pacientes adultos (> 18 años) con diversos tipos de eccema (sin especificar). Tras recibir tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia (2 veces al día; máximo: 21 días), se evidenció una significativa mejoría en su calidad de vida medida tanto por un cuestionario general (*Nottingham Health Profile, NHP*) como por el específico DLQI (26).

Tacrolimus

Uno de los trabajos más completos realizados sobre la influencia de los diferentes tratamientos sobre la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica es el que hace referencia a tacrolimus, ya que incluye tanto pacientes adultos como niños mayores de 2 años de edad (985 pacientes en total), y trata no sólo dermatitis atópicas graves sino también moderadas (46). En este amplio trabajo se confirmó que, tanto la calidad de vida de los pacientes pediátricos como la de los adultos tratados con tacrolimus tópico (medida mediante los cuestionarios CDLQI en los niños –excepto en el subgrupo de 2 a 4 años, en que dicha encuesta hubo de ser especialmente adaptada–, y DLQI en adultos), mejoraba significativamente tras recibir el tratamiento, consistente en pomada de tacrolimus al 0,03% o al 0,1% durante un período de tiempo no superior a las 12 semanas, frente a los que eran tratados sólo con el vehículo control. Además, la mejoría de la calidad de vida global incluía una mejoría parcial en cada uno de los apartados medidos por separado (síntomas, sentimientos, actividades diarias, alteraciones del sueño y problemas con el tratamiento) (46).

En conclusión, los estudios de calidad de vida en dermatitis atópica constituyen un intento por medir y cuantificar el impacto que la enfermedad y sus diferentes tratamientos posibles tienen sobre las actividades habituales del paciente, tanto en su esfera física como emocional; aunque no se encuentran aún plenamente desarrollados (sobre todo para los casos de dermatitis atópica infantil), su generalización en el futuro será del máximo interés para intentar conseguir un seguimiento global de la evolución de la enfermedad y una mayor implicación del propio paciente a la hora de tomar determinadas decisiones clínicas o terapéuticas por parte del médico (47, 48).

PRONÓSTICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Desde un punto de vista clínico, se suele considerar el pronóstico de la dermatitis atópica como generalmente bueno, puesto que la mayoría de los niños afectados experimentan una significativa mejoría de su enfermedad con el paso de los años, de modo que aproximadamente el 60% de los casos de dermatitis atópica infantil llegan a ser asintomáticos en los primeros años de la adolescencia (49).

Sin embargo, y ateniéndonos a la historia natural de la enfermedad, también podríamos decir que es impredecible, ya que no existen marcadores clínicos o biológicos que establezcan de forma fiable y definitiva cuál podrá ser la evolución del proceso en un enfermo concreto. Además, el porcentaje de casos de dermatitis atópica que mejoran con los años es una variable que oscila mucho en las diferentes series publicadas (17-92%), posiblemente debido a que, en general, son poco homogéneas (diferencias en los criterios de selección de los pacientes, en el período de seguimiento, etc...) (50).

Sin embargo, y de acuerdo con Williams, el conocimiento de la evolución de la dermatitis atópica es de gran importancia, al menos, por tres razones. Primero, porque una de las preguntas más comunes que hacen los padres de los niños afectados al médico versa precisamente acerca del futuro de la enfermedad y de la influencia que ésta pueda tener en el desarrollo del niño. En segundo lugar, porque la desaparición de los brotes de dermatitis atópica en la infancia tardía en muchos de los casos es, hoy por hoy, inexplicable y es, además, un argumento en contra de que el origen de la dermatitis atópica sea únicamente genético. En tercer lugar, porque la identificación de subgrupos de pacientes con dermatitis atópica con distintos pronósticos y con diferentes enfermedades asociadas podría arrojar luz sobre posibles factores de riesgo genéticos o ambientales y sería de gran utilidad desde el punto de vista de la prevención de la enfermedad (49, 50).

A pesar de la importancia del pronóstico en la dermatitis atópica, no existe ningún estudio que haya profundizado en la historia natural de la enfermedad de un modo bien planificado. De hecho, una de las críticas que se ha hecho en este punto consiste en que muchas de las series publicadas corresponden a estudios ciertamente mejorables (en términos de selección y tamaño de la muestra, duración del período de seguimiento, criterios diagnósticos y definición del

Dermatitis Atópica

estado clínico de mejoría, etc,...) y que suelen tener sesgos asociados que limitan la validez de sus conclusiones (51). Por ejemplo: un estudio amplio, prospectivo, realizado por Vickers en 1980 tras observar la evolución de 2000 niños atópicos entre 2 y 21 años, permitió a dicho autor establecer que, en alrededor del 90% de los niños, la dermatitis atópica curaba y se mantenía en remisión al cabo de 10 años de seguimiento (54), porcentajes que, como veremos, no se han visto confirmados en otros estudios posteriores, y que han sido achacados a determinados defectos en la metodología empleada (49).

Para otros autores, la dificultad en establecer el pronóstico de la dermatitis atópica se debe a la gran variación en la intensidad de la clínica con que puede cursar, con una gran fluctuación de síntomas, y a la falta de un tratamiento continuo apropiado que controle la enfermedad (71).

Como conclusión de algunos de los estudios realizados sobre la historia natural de la dermatitis atópica, se han intentado establecer una serie de factores pronósticos que puedan ser de utilidad, tanto para el médico como para el paciente y sus familiares, a la hora de tener un criterio aproximado sobre la probable evolución que seguirá la enfermedad en un enfermo concreto (Tabla V).

Uno de los estudios más amplios y recientes sobre la historia natural de la dermatitis atópica, corresponde al publicado en 1998 por Williams y Strachan (englobado en el *National Child Development Study*) (49), en el que analizaron la edad de comienzo y los porcentajes de aclaramiento de la dermatitis atópica en 6.877 niños nacidos en el Reino Unido durante la primera semana de Marzo de 1958; los datos de toda esta población fueron analizados por médicos ajenos al objetivo del estudio, al nacer y a los 7, 11, 16 y 23 años de edad. Las conclusiones del estudio, conocidas las premisas del mismo, son, por tanto las más sólidas hasta el momento acerca de la evolución de la dermatitis atópica. De los 571 pacientes con dermatitis atópica a los 7 años de edad, las tasas de aclaramiento "aparente" (no brotes de dermatitis atópica en el último año previo a la revisión médica) a los 11, 16 y 23 años fueron de 65%, 74% y 75% respectivamente. Sin embargo, si se atendían los casos de recaídas posteriores en los pacientes antes clasificados como "curados", los

Tabla V. Factores pronósticos de la dermatitis atópica

1.- Vickers 1980 (54):

a) Factores adversos:

- Comienzo tardío (después de los 15 meses de vida)
- Patrón de distribución "invertido" (afectación predominante de superficies extensoras de extremidades)
- Eccema de aspecto morfológico discoide
- Problemas sociales y malas relaciones entre los padres

b) Factores favorables:

- Comienzo precoz
- Patrón clínico "seborreico"
- Uso de medicación apropiada (corticoides tópicos y antihistamínicos orales por la noche) de manera también apropiada

2.- Rysted 1985 (55):

Factores de mal pronóstico, por orden de importancia:

- Presencia durante la infancia de cuadros extensos o graves
- Historia familiar de DA
- Rinitis alérgica y/o asma bronquial asociados
- Sexo femenino
- Comienzo de la enfermedad en edades tempranas
- Piel seca persistente en el adulto
- Determinados rasgos en la personalidad del paciente y en la psicología de los padres

3.- Wütrich 1999 (53):

Factores de predicción desfavorables:

- Comienzo temprano de la enfermedad (< 6 meses de edad)
- Ser el hijo mayor de la familia o ser hijo único
- Enfermedad respiratoria alérgica asociada
- Ig E elevada

4.- Williams 2000 (52):

Factores de predicción de persistencia de la dermatitis atópica:

- Comienzo precoz de la enfermedad
- Enfermedad grave y extensa en edades tempranas
- Asma o fiebre del heno concomitantes
- Historia familiar de dermatitis atópica

índices de aclaramiento a los 11 y 16 años descendían al 53% y 65% respectivamente. La edad en la que se observó una mayor caída en

Dermatitis Atópica

los porcentajes de persistencia de la enfermedad correspondía al grupo de entre 8 y 11 años de edad.

Otros estudios publicados previamente tienen también unas tasas de persistencia de la dermatitis atópica similares. Wüthrich, en 1996 (50), en un estudio sobre 121 pacientes a los que hizo un seguimiento de hasta 20 años, halló un índice de persistencia de la enfermedad del 59%. Rysted (55), tras un seguimiento de más de 24 años a 955 pacientes, refirió tasas de persistencia de la dermatitis atópica del 62 % en los pacientes que habían sido hospitalizados previamente por su enfermedad, y del 40% en los pacientes no hospitalizados. Lammintausta (56) hizo un seguimiento de 801 pacientes adolescentes desde los 12-16 hasta los 22-41 años, encontrando un índice de persistencia de la dermatitis atópica del 77-91% en aquellos que habían tenido una dermatitis atópica intensa o moderada y del 55% en los que habían tenido una dermatitis atópica leve, confirmando que la dermatitis atópica tiende a persistir al menos durante los siguientes 10-20 años en aquellos pacientes que presentan la enfermedad durante su adolescencia.

En general, los casos en que la dermatitis atópica se inicia en edades tempranas y con una gran expresividad clínica asociada (eccema generalizado) tienden a cursar con una tasa de persistencia de la enfermedad de hasta el 82%, si bien la mayoría (65%) lo hace con una intensidad menor; es decir, que la dermatitis atópica que es inicialmente extensa, pocas veces desaparece por completo con el paso de los años (57).

En la Tabla VI se resumen las principales series publicadas sobre la historia natural de la dermatitis atópica y los índices de persistencia de la clínica de la enfermedad a lo largo de los diferentes años de seguimiento, destacando la homogeneidad de los porcentajes, a excepción de la publicada por Vickers (54), que muestra un pronóstico muy favorable.

Por lo tanto, como conclusión, podemos decir que la dermatitis atópica es, en general, una enfermedad de buen pronóstico, ya que alrededor del 60% de los casos que comienzan en la edad infantil tienden a desaparecer en la adolescencia. A pesar de que en los estudios realizados sobre la historia natural de la dermatitis atópica se han encontrado distintos, y a veces contrapuestos, factores pronósticos (TablaVII), y a pesar de la heterogeneidad de dichos estu-

TABLA VI. Historia natural de la dermatitis atópica: tasas de persistencia de la enfermedad en los diferentes estudios publicados. (n= número de pacientes válidos en el estudio)

Autor (Ref)	n	Años seguimiento	Persistencia DA (%)
Purdy, 1953 (58)	93	15-21	25
Finn, 1955 (59)	37	15-22	40
Vowles et al, 1955 (60)	78	13-22	55
Meenan, 1955 (61)	48	13-27	31
Burrows et al, 1960 (62)	29	9-12	83
Roth et al, 1964 (63)	220	20	60-71
Stifler, 1965 (64)	40	21	30
Musgrove et al, 1976 (65)	99	15-17	58
Vickers, 1980 (54)	1340	10	8
Van Hecke et al, 1981 (66)	50	20	62
Sampson et al, 1985 (67)	113	1-2	60
Queille-Roussel, 1985 (68)	500	2-8	76
Rystedt, 1985 (55)	955	24	62 (pac.hosp) 40 (pac.amb.)
Podmore et al, 1986 (69)	62	10-15	45
Businco et al, 1989 (70)	68	5	43
Lammintausta et al, 1991 (56)	801 desde 12-16 a 22-41	77-91 (DA grave)	55 (DA leve)
Linna et al, 1992 (57)	40	10	83
Wüthrich, 1996 (50)	121	20	59
Williams et al, 1998 (49)	571	23	47 (a los 11 años) 35 (a los 16 años)

TABLA VII. Factores predictivos desfavorables en el curso de la dermatitis atópica según diferentes series.

Factores pronóstico	Referencias
Sexo masculino	20
Sexo femenino	6,7
Historia familiar de atopía	5,7, 17, 18, 20
Comienzo temprano de la enfermedad (< 1 año)	4, 5, 7
Comienzo tardío de la enfermedad (> 1 año)	6
Desarrollo concomitante de alergias respiratorias	4, 5, 7, 17, 18, 20
Lesiones cutáneas atípicas o extensas	5, 6, 7, 15, 17, 18, 20

dios, podría resumirse que los parámetros que suelen asociarse con persistencia de la dermatitis atópica son, en general, los siguientes:

aparición de la enfermedad a una edad precoz, afectación extensa en edades tempranas, desarrollo simultáneo de otras manifestaciones de atopía, como el asma y la existencia de antecedentes familiares.

De todos modos, siempre hay que tener presente que estos datos son simplemente orientativos y que no existe ninguno que permita establecer de forma exacta la evolución que seguirá la enfermedad en un determinado paciente.

Otro aspecto importante sobre el pronóstico de la dermatitis atópica es el riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar otras manifestaciones de la atopía, como el asma y/o la rinitis; de hecho, la asociación con asma cuando la dermatitis atópica persiste más allá de los 2 años de edad, es conocida desde hace tiempo (72) y se sigue confirmando en estudios más actuales, llegando a cifrarse el riesgo general de desarrollo de asma en sujetos con dermatitis atópica entre un 50 y un 75% (73).

En un estudio prospectivo reciente realizado sobre 92 niños con dermatitis atópica a lo largo de 7 años, se observó que el 45% desarrolló rinitis alérgica y el 43% asma. La aparición de estos síntomas alérgicos respiratorios se relacionó principalmente con los siguientes factores: existencia de antecedentes familiares de eccema, edad de comienzo temprana del eccema, grado de afectación, reacciones adversas frente a alimentos a edades tempranas y tendencia a desarrollar infecciones (74). Este estudio concluye que la dermatitis atópica infantil es un buen marcador de la tendencia que presentan estos pacientes y que se asocia con un mayor riesgo de sensibilización por alérgenos aero-transportados. Por otra parte, se ha comprobado que el índice de pacientes con dermatitis atópica infantil que mejoran de sus síntomas cutáneos es inferior cuando están asociadas otras enfermedades alérgicas (75) y que la edad de inicio del asma es significativamente más baja en aquellos pacientes que tienen asociada una dermatitis atópica intensa (63).

Además de alteraciones alérgicas respiratorias, la dermatitis atópica intensa y persistente puede predisponer al paciente a sufrir complicaciones oculares, que van desde la dermatitis parpebral (16-62% de dermatitis atópica) (76) hasta la queratoconjuntivitis atópica (1% de dermatitis atópica), las cataratas anteriores subcapsulares (4-12%) de dermatitis atópica y el desprendimiento de retina (77), indepen-

dientemente de las cataratas posteriores que pueden acaecer en relación con el uso crónico de corticoides por vía sistémica (78).

Por último, no debemos olvidar que los pacientes con dermatitis atópica tienen también una mayor predisposición a desarrollar con el paso de los años otras alteraciones cutáneas, siendo las más frecuentes los eccemas de causa irritativa, sobre todo en las manos, máxime en un contexto de humedad o suciedad (79,80) y las dermatitis de origen ocupacional (81).

Como conclusión, y a pesar de la falta de estudios bien diseñados que aborden la historia natural de la dermatitis atópica, se puede concluir a este respecto que: 1) la dermatitis atópica es una enfermedad cada vez más común en nuestro medio; 2) aproximadamente un 60% de los pacientes con dermatitis atópica infantil probablemente curarán de su enfermedad, mientras que el resto seguirá presentando brotes de lesiones durante años, así como un mayor riesgo de aparición de síntomas respiratorios alérgicos; 3) hoy por hoy no existe ningún parámetro clínico ni analítico que sirva para predecir de forma fiable la evolución de la enfermedad en un paciente concreto; y 4) las manifestaciones cutáneas de la dermatitis atópica son, en general, controlables con las medidas terapéuticas de las que disponemos en la actualidad, por lo que la mayoría de los pacientes pueden aspirar a obtener una calidad de vida aceptable (82).

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsambas A. Quality of life in dermatology and the EADV. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994; 3: 211-214.
2. Carrascosa JM. Calidad de vida en dermatología. *Piel* 2001; 16: 169-171.
3. Calman KC. Quality of life in cancer patients - a hypothesis. *J Med Ethics* 1984; 10: 124-127.
4. Ashcroft DM, Po LW, Williams HC, et al. Quality of life measures in psoriasis: a critical reappraisal of their quality. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 391-398.
5. Jowett S, Ryan T. Skin disease and handicap: an analysis of the impact of skin conditions. *Soc Sci Med* 1985; 20: 425-429.
6. Finlay AY. Quality of life assessments in Dermatology. *Sem Cut Med Surg* 1998; 291-296.
7. Raymond JM. Pourquoi et comment mener des études de qualité de vie en gastroentérologie? *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 1067-1070.
8. Editorial. Quality of life and clinical trials. *Lancet* 1995; 346: 1-2.
9. Halioua B, Beaumont MG, Lunel F. Quality of life in Dermatology. *Int J Dermatol* 2000; 39: 801-806.

Dermatitis Atópica

10. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality of life outcomes. *N Eng J Med* 1996; 334: 835-840.
11. Long CC, Funnell CM, Collard R, et al. What do members of the National Eczema Society really want? *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 516-522.
12. Finlay AY. Measures of the effect of adult severe atopic eczema on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996;7: 149-154.
13. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 877-895.
14. Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology quality of life in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 268-272.
15. Reid P, Lewis-Jones MS. Sleep difficulties and their management in preschoolers with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 38-41.
16. Moreno JC. Dermatitis atópica. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 279-298.
17. Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, et al. Validation of UK Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 123: 751-756.
18. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993; 129: 422-430.
19. Ruta DA, Garratt AM, Leng M, et al. A new approach to the measurement of quality of life. The patient generated index. *Med Care* 1994; 32: 1109-1126.
20. Herd RM, Tidman MJ, Ruta DA, et al. Measurement of quality of life in atopic dermatitis: correlation and validation of two different methods. *Br J Dermatol* 1997; 136: 502-507.
21. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-216.
22. Kurwa H, Finlay AY. Dermatology inpatient admission greatly improves life quality. *Br J Dermatol* 1995; 133: 575-578.
23. Finlay AY, Coles EC, Lewis-Jones MS, et al. Quality of life improves after seeing a dermatologist. *Br J Dermatol* 1998; 139 (Suppl 51): 15.
24. Finlay AY. Quality of life measurement in Dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol* 1997; 136: 305-314.
25. De Tiedra AG, Mercadal J, Badía X, et al. Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI): el Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 1998; 89: 692-700.
26. Badía X, Mascaró JM, Lozano R, et al. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. *Br J Dermatol* 1999; 141: 698-702.
27. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen H, et al. Dermatology Life Quality Index: data from Danish inpatients and outpatients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000; 80: 272-276.
28. Augustin M, Zschocke I, Lange S, et al. Quality of life in skin diseases: methodological and practical comparison of different quality of life questionnaires in psoriasis and atopic dermatitis. *Hautarzt* 1999; 50: 715-722.
29. Shum KW, Lawton S, Williams HC, et al. The British Association of Dermatologists audit of atopic eczema management in secondary care. Phase 3: audit of service outcome. *Br J Dermatol* 2000; 142: 721-727.

30. Hahn HB, Melfi CA, Chuang TY, et al. Use of Dermatology Life Quality Index (DLQI) in a midwestern US urban clinic. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 44-48.
31. Morgan M, McCreedy R, Simpson, et al. Dermatology quality of life scales – a measure of the impact of skin diseases. *Br J Dermatol* 1997; 136: 202-206.
32. Eun HC, Finlay AY. Measurement of atopic dermatitis disability. *Ann Dermatol* 1990; 2: 9-12.
33. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; 132: 942-949.
34. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol* 2001; 144: 104-110.
35. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicentre study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1016-1021.
36. Lawson V, Lewis-Jones MS, Reid P, et al. Family impact of childhood atopic eczema. *Br J Dermatol* 1995; 133 (Suppl. 45): 19.
37. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, et al. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact questionnaire. *Br J Dermatol* 1998; 138: 107-111.
38. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. Measurements of the impact of atopic dermatitis in infants and their families' lives. *Br J Dermatol* 1999; 141 (Suppl 55): 105-106.
39. Von Ruden U, Staab D, Kehrt R, et al. Development of a questionnaire to measure health-related quality of life in parents of children with atopic dermatitis. *Qual Life Res* 1998; 7: 656-657.
40. Finlay AY. Effect of cyclosporin A on quality of life in psoriasis and atopic eczema. *J Derm Treat* 1994; 5 (Suppl 1): S13-S15.
41. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1016-1021.
42. Lorette G. Dermatite atopique: évaluation de la qualité de vie. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 2S17-2S18.
43. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, et al. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 653-659.
44. Mohla G, Horvath N, Stevens S. Quality of life improvement in a patient with severe atopic dermatitis treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 780-782.
45. Piletta PA, Wirth S, Hommel L, et al. Circulating skin-homing T cells in atopic dermatitis. Selective up-regulation of HLA-DR, interleukin-2R and CD30 and decrease after combined UV-A and UV-B phototherapy. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1171-1176.
46. Drake L, Prendergast M, Maher R, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adults and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S65-72.
47. Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 41-50.
48. Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S64-66.
49. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth control study. *Br J Dermatol* 1998; 139: 834-839.
50. Wütrich B. Epidemiology and natural history of atopic dermatitis. *Allergy Clin Allergy Int* 1996; 8: 77-82.
51. Taieb A. The natural history of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S4-6.
52. Wütrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464-470.
53. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 522-529.
54. Vickers CF. The natural history of atopic eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; Suppl. 92, 113-115.
55. Rysted I. Long term follow-up in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl* 1986; 114: 117-120.
56. Lammintausta K, Kalimo K, Raitala R, et al. Prognosis of atopic dermatitis. A prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol* 1991; 30: 563-568.
57. Linna O, Kokkonen J, Lathela P, et al. Ten-year prognosis for generalized infantile eczema. *Acta Paediatr* 1992; 81: 1013-1016.
58. Purdy MJ. The long-term prognosis in infantile eczema. *BMJ* 1953; 1: 1366-1369.
59. Finn OA. Long-term prognosis in infantile eczema. *BMJ* 1955; 1: 722.
60. Vowles M, Warin RP, Apley J. Infantile eczema: observations on natural history and prognosis. *Br J Dermatol* 1955; 67: 53-59.
61. Meenan FO. Prognosis in infantile eczema. *Ir J Med Sci* 1959; 398: 79-83.
62. Burrows D, Penman RW. Prognosis of the eczema asthma syndrome. *BMJ* 1960; 2: 825-828.
63. Roth HL, Kierland RR. The natural history of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1964; 95: 209-214.
64. Stifler WC. A 21-year follow-up of infantile eczema. Conference on infantile eczema. *J Pediatr* 1965; 66: 166-167.
65. Musgrove K, Morgan JK. Infantile eczema: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 1976; 95: 365-372.
66. Van Hecke E, Leys G. Evolution of atopic dermatitis. *Dermatologica* 1981; 163: 370-375.
67. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669-675.
68. Queille-Roussel C, Raynaud F, Saurat JH. A prospective computerized study of 500 cases of atopic dermatitis in childhood. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; (Suppl 114): 87-92.
69. Podmore P, Burrows D, Eedy DJ, et al. Seborrhoeic eczema—a disease entity or a clinical variant of atopic eczema? *Br J Dermatol* 1986; 115: 341-350.
70. Businco L, Ziruolo MG, Ferrara M, et al. Natural history of atopic dermatitis in childhood: an updated review and personal experience of a five-year follow-up. *Allergy* 1989; 44 (Suppl. 9): 70-78.
71. Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 535-543.
72. Meijer A. Asthma predictors in infantile atopic dermatitis. *J Asthma Res* 1975; 12: 181-188.

73. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, et al. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000; 106: 1406-1412.
74. Gustafsson, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240-245.
75. Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 206-211.
76. Sehgal VN, Jain S. Atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1994; 33: 11-15.
77. Yoneda K, Okamoto H, Wada Y, et al. Atopic retinal detachment. Report of four cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1995; 133: 586-591.
78. Mansour AM. Ocular manifestations of various systemic diseases. *Curr Op Ophthalmol* 1995; 6: 104-107.
79. Rystedt I. Work-related hand eczema in atopics. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 164-171.
80. Löffler H, Effendy I. Skin susceptibility of atopic individuals. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 239-242.
81. Shmunis E, Keil J. The role of atopy in occupational dermatoses. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 174-178.
82. Graham-Brown R. Atopic dermatitis: predictions, expectations and outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S61-63.

Dermatitis Atópica

Tratamiento: medidas generales

M. LINARES BARRIOS

Dado que la dermatitis atópica es la enfermedad dermatológica crónica más frecuente en los niños, todos los médicos, especialistas o no, deberían de estar familiarizados con los principios básicos de tratamiento. Al tratarse de una dermatosis recurrente y multifactorial, el papel del personal auxiliar (1), familiares (2) y el propio paciente (3) son determinantes en el curso de la enfermedad.

En este contexto de cronicidad, las medidas terapéuticas deben intentar controlar y prevenir los brotes, así como mejorar la calidad de vida del paciente atópico (4) más que la curación en sí, para que la dermatitis atópica siga su curso natural que, en la mayoría de los casos, tenderá hacia la desaparición de la enfermedad. Para conseguirlo es imprescindible conocer algunos detalles de la fisiopatología.

Es importante reseñar que la incidencia y prevalencia de la dermatitis atópica van en franco aumento, así como su coste social (5). El hecho de que en la actualidad se observen más casos de dermatitis atópica puede ser debido a los cambios en los criterios diagnósticos, la mayor cobertura sanitaria general y el examen pediátrico preventivo del "niño sano". La dermatitis atópica es una enfermedad que se relaciona con la exposición a alérgenos y la respuesta anómala a estos. Es por esto que el cambio en los patrones de exposición y en el curso natural de las enfermedades como consecuencia de los avances de la medicina también influye, tanto en las formas de presentación, como en la tendencia creciente. Así pues, la ausencia de infecciones naturales debido a las campañas de vacunación, la menor incidencia de infecciones por micobacterias y la creciente contaminación ambiental (6) son hechos a tener en cuenta en el estudio de la etiología de dermatitis atópica.

Otros factores como la maternidad más tardía por la incorporación de la mujer al mercado laboral, también pueden estar implicados. Los cambios en la estructura social, con menor número de familias numerosas, también tienen influencia en la dermatitis atópica. Se ha observado que en las familias con pocos hijos, éstos presentan mayor reactividad cutánea (7). Todos estos detalles son importantes

para identificar a los pacientes con riesgo de padecer dermatitis atópica e iniciar cuanto antes la prevención primaria y secundaria de la enfermedad.

Más del 90% de los casos de dermatitis atópica se inician en el primer año de vida. Aproximadamente el 15% de los niños menores de 7 años tienen o han tenido dermatitis atópica, la mayoría en formas leves (8). Debido a la tendencia a la mejoría espontánea, la frecuencia de la dermatitis atópica en pacientes adultos es baja, llegando a menos de un 1%. Dependiendo de la edad del paciente, existen diferencias en la distribución y morfología de las lesiones cutáneas. Todos estos datos son importantes, ya que deben hacernos pensar que la piel del niño tiene características diferentes a las del adulto, lo que obliga a plantear el tratamiento de diferente forma.

Al margen de estas consideraciones y de establecer un diagnóstico inicial firme, los principales puntos sobre los que actuar en las medidas generales de tratamiento de la dermatitis atópica son los siguientes:

- Antecedentes familiares y factores genéticos
- Factores agravantes o desencadenantes.
- Cuidados básicos de la piel en la DA.
- Información al paciente sobre la enfermedad, etiología y formas de presentación clínica.

ANTECEDENTES FAMILIARES Y FACTORES GENÉTICOS

Los factores genéticos son importantes en el desarrollo de la dermatitis atópica. De hecho, en los criterios diagnósticos se incluye la existencia de familiares con atopia, lo que se comprueba hasta en el 60-70% de los casos (9, 10). La forma de herencia no es conocida, aunque parece que se trata de un trastorno poligénico. De todos los trastornos genéticos asociados, posiblemente la transmisión del locus 11q relacionado con la hiperproducción de IgE y la síntesis de la subunidad beta del receptor de alta afinidad de la IgE, sea el más relevante (11).

Si uno de los padres tiene o ha tenido dermatitis atópica, existe un riesgo de aproximadamente un 30% de que uno de sus hijos pa-

Dermatitis Atópica

dezca la enfermedad. Si ambos padres la han presentado, el riesgo aumenta hasta el 70%. Los estudios realizados en gemelos muestran coincidencia de la dermatitis atópica de hasta el 86% en gemelos univitelinos, respecto al 23% en gemelos bivitelinos (12). En algunos casos el consejo genético puede ser útil, aunque en la práctica no se emplea con frecuencia. Es preciso, por tanto, informar a los familiares y al paciente del componente hereditario de la enfermedad.

FACTORES AGRAVANTES O DESENCADENANTES

El carácter heterogéneo de los pacientes hace que este apartado sea extenso y lleno de interrogantes. Estos factores no son los mismos para todos los pacientes (13). En la dermatitis atópica se mezclan los factores etiológicos junto con los factores agravantes o desencadenantes, lo que dificulta su clasificación.

Desde el punto de vista terapéutico, hay que reconocer y enseñar al paciente a que identifique los agentes que agravan su dermatitis, tanto generales como particulares, dada la gran variabilidad individual de la dermatitis atópica. A continuación se detallan los más conocidos (Tabla I).

TABLA I. Factores agravantes o desencadenantes de brotes de dermatitis atópica

- Infecciones bacterianas	- Factores psicológicos
- Infecciones fúngicas	- Irritantes químicos
- Infecciones víricas	- Factores meteorológicos
- Alergias ambientales	- Sudación
- Alimentación	- Otros

Infeciones bacterianas

Entre la flora saprofita de la piel de los individuos sanos no existe *Staphylococcus aureus*. Esta bacteria juega un importante papel en la dermatitis atópica. Ocasionalmente puede encontrarse coloni-

zando la nariz, las axilas y el área perineal. En más del 90% de los pacientes con dermatitis atópica puede aislarse *S. aureus* en los eccemas en fase activa y en la piel sana (14,15). En ocasiones, es difícil diferenciar entre colonización e infección.

Es posible que la relación de la dermatitis atópica con las infecciones bacterianas (16) se encuentre en la estimulación linfocitaria directa, sin mediación de las células presentadoras de antígeno, por medio de exotoxinas bacterianas denominadas superantígenos (17). En concreto, en el estafilococo, la exotoxina implicada es la enterotoxina B.

Los superantígenos son proteínas de 24 a 30 kDa que reaccionan directamente con la cadena β del receptor de las células T sin precisar presentación por las células presentadoras de antígeno (18). Mediante esta vía pueden activarse entre el 10-25% de la población total de células T (19). Los superantígenos producidos por el estafilococo juegan un importante papel como desencadenantes de las exacerbaciones de eccema en los pacientes con dermatitis atópica (20). Más del 65% de los estafilococos aislados en los pacientes con dermatitis atópica son capaces de producir superantígenos. De hecho, la aplicación de superantígenos directamente sobre la piel puede producir eccema local y a distancia. Esto puede relacionarse con la capacidad de estimular al mastocito y la liberación de sus mediadores (21). Las pruebas epicutáneas con toxina de estafilococo pueden producir eccema tanto en personas con dermatitis atópica como sanas.

También algunos productos de la pared celular pueden intervenir en la reacción inmune. La pared celular del estafilococo se compone de ácido teicoico, peptidoglicanos y proteína A. El estafilococo puede producir coagulasas α , β y γ y hemolisinas. Tanto el ácido teicoico como la proteína A son capaces de producir inflamación y participan en fenómenos de adhesión bacteriana a glicoproteínas como la fibronectina (22), siendo este paso el previo a la infección (23, 24). Además, la proteína A induce la liberación de histamina de los basófilos, al igual que la exotoxina estafilocócica (25).

Tras la infección bacteriana se produce la estimulación de los linfocitos de sangre periférica con patrón Th 2, con predominio de IL-4, lo que da lugar al fenómeno inmunológico capital de la dermatitis atópica, el aumento de la síntesis de IgE y de la expresión del re-

Dermatitis Atópica

ceptor FcIgE (26). Además, existe un aumento de células de Langerhans fenotípicamente anormales, que expresan tanto Cd1 b como CD36, así como receptores de alta afinidad para la fracción Fc de la IgE (27).

Todos estos hechos quizá se relacionen con un defecto inmunológico limitado a la piel. Esto se ve reflejado en la anergia frente a pruebas intradérmicas de hipersensibilidad retardada. Desde el punto de vista concreto de las infecciones bacterianas, también existe relación con trastornos en la quimiotaxis y la fagocitosis monoclear y neutrofílica.

Por otra parte, un factor desencadenante poco conocido de la dermatitis atópica son las infecciones gastrointestinales. Estas son capaces de aumentar la permeabilidad intestinal y la penetración de macromoléculas que actúen como alérgenos (28). *Helicobacter pylori*, germen relacionado con enfermedad péptica y gastritis, también ha sido relacionado con dermatitis atópica infantil y alergias alimentarias (29).

Por todo esto y desde el punto de vista práctico, en el paciente con dermatitis atópica deben de tratarse con rapidez las infecciones bacterianas, cualquiera que sea su localización. Las penicilinas orales resistentes a β -lactamasas, como la flucloxacilina o dicloxacilina, son los fármacos de elección en las infecciones cutáneas (30). Otras cefalosporinas, como cefadroxil, también son efectivas. En caso de que el paciente sea alérgico a la penicilina, existen alternativas como el ácido fusídico oral, clindamicina o eritromicina, presentando con frecuencia resistencias a este último antibiótico.

En caso de infección local limitada, puede emplearse ácido fusídico tópico o en combinación con corticosteroides tópicos como acetato de hidrocortisona, betametasona o hidrocortisona-17-butilato (31, 32). La crema de mupirocina también es eficaz en el tratamiento local de la infección estafilocócica y de otros gram positivos (33). Incluso sin evidencia clínica de infección en los pacientes con brote de dermatitis atópica, es útil el empleo de antibióticos o antisépticos tópicos (34, 35).

Respecto al empleo de esteroides asociados al antibiótico tópico, existen argumentos a favor y en contra. Sus defensores sostienen que un corticoide potente puede reducir el número de estafilococos colonizantes debido posiblemente al efecto antiinfla-

matorio que permite tanto la restauración de la piel y el manto ácido-graso, como la disminución de la carga antigénica. Asimismo, algunos aditivos del excipiente del esteroide tópico pueden desarrollar efecto antimicrobiano como el propilenglicol u otros dioles. Además, existen estudios que confirman la mayor efectividad de la adición del esteroide al antibiótico respecto a la crema antibiótica sola (36).

Entre los inconvenientes, destaca el efecto rebote al abandonar el tratamiento, por lo que deben emplearse de forma cuidadosa en los niños, aparte de los efectos indeseables locales y sistémicos propios de la sobredosificación.

Desde el punto de vista de la higiene cutánea, es interesante emplear jabones de pH ácido (37, 38) que impidan la proliferación de gérmenes. El uso frecuente de antisépticos, como povidona yodada, clorhexidina o permanganato potásico sirven tanto para disminuir los signos clínicos como el número de estafilococos presentes. La radiación UVB, además de su efecto antiinflamatorio, tiene un efecto letal directo sobre *S. aureus* (39), lo que es interesante como tratamiento de mantenimiento en los pacientes con dermatitis atópica.

Infecciones fúngicas

Recientemente el género *Malassezia*, antiguamente denominado *Pityrosporum*, ha sido dividido en 7 especies: *M. pachydermatis*, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa* y *M. slo-offiae*. Todas ellas son levaduras lipofílicas, a excepción de *M. pachydermatis*. *Malassezia spp* es un miembro de la flora microbiana saprófita de la piel (40), comportándose como patógeno facultativo en ocasiones. Se relaciona con la pitiriasis versicolor (41) (*M. globosa*), dermatitis seborreica (*M. restricta*), foliculitis por *Malassezia*, dermatitis atópica (42) (*M. globosa*) e incluso infecciones sistémicas en pacientes con alimentación parenteral.

Existen multitud de estudios que relacionan la infección por *Malassezia* y dermatitis atópica, sobre todo de las formas localizadas en la cabeza y el cuello. A esta forma especial se le denomina dermatitis de cara y cuello y es frecuente en Japón (43) y en los países nórdicos (44).

Dermatitis Atópica

La clínica se caracteriza por lesiones eccematosas inespecíficas en la cara y el cuello en pacientes con trasfondo atópico. La dermatitis de cara y cuello muestra escasa respuesta a esteroides o antihistamínicos y rápida resolución tras tratamiento antifúngico. Típicamente se agrava por factores ambientales como el sudor, el calor, la xerosis, el estrés y la fotoexposición (45). Se desconoce si los hongos son un factor desencadenante o contaminante (46).

La dermatitis de cara y cuello posiblemente se relacione con hipersensibilidad a *Malassezia* y *Candida albicans*. *Candida albicans* produce respuesta linfocitaria Th1 (47) y *M. furfur* (48) aumento de IL-4 y IL-10, correspondiente a respuesta Th2. La realización de RAST permite comprobar la aparición de IgE específica tanto a *Candida* como a *Malassezia*. En cambio, los tests epicutáneos suelen ser positivos a *M. furfur* (49) y negativos a *Candida albicans*. No existen diferencias en el cultivo de *Malassezia* entre pacientes sanos o con dermatitis atópica (50).

El diagnóstico correcto de dermatitis de cara y cuello precisa toma de cultivo para siembra en medio de Sabouraud y medio de Dixon (51), determinación de IgE total y RAST para hongos (*Malassezia* y *Candida*) en pacientes con antecedentes de atopia y lesiones inespecíficas de cara y cuello que no responden a terapia corticoidea tópica.

Asimismo, el tratamiento debe realizarse con antifúngicos tópicos u orales y no con esteroides, ya que estos son ineficaces. El antifúngico más eficaz contra *Malassezia* es ketoconazol. El fluconazol es ineficaz contra *M. globosa* y *restricta* (52).

El papel de *Candida albicans* en el desarrollo y mantenimiento de la dermatitis atópica es controvertido (53, 54). La presencia de *Candida* en el tubo digestivo puede actuar como alérgeno y factor desencadenante.

Otros hongos ubícuos, como los mohos, también han sido implicados en el desarrollo de dermatitis atópica (55) sin evidencias estadísticamente significativas. Las infecciones por dermatófitos son más frecuentes en los pacientes atópicos con manifestaciones respiratorias que en los que tienen dermatitis atópica (16).

Infecciones víricas

Es conocida la tendencia de los atópicos a desarrollar mayor número de infecciones víricas y de mayor intensidad. En estos pacientes

existe una mayor incidencia de infecciones por VHS, VPH y *molluscum*, aunque existen pocas referencias en la bibliografía al respecto (65, 57). Esto es debido a que en la dermatitis atópica existe una alteración de los linfocitos Th con predominio de los Th2 productores de IL-4. La IL-4 da lugar a 1) aumento de la expresión de los receptores de baja afinidad para la IgE (Fc ϵ RII/CD23) en los linfocitos B, monocitos y células de Langerhans, procesándose como antígenos habituales, lo que desencadena una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV; 2) acción como factor de crecimiento para mastocitos y 3) inhibición de la secreción de interferón- γ . Este último tiene un efecto contrario inhibiendo la síntesis de IgE y facilitando las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Además de la conocida relación con las infecciones cutáneas, los pacientes con dermatitis atópica pueden sufrir agravamiento de sus síntomas debido a infecciones de vías respiratorias altas. El mecanismo etiológico debido al cual se produce este fenómeno no es conocido, pero han sido implicados multitud de virus entre los que se encuentra el virus de Epstein Barr (58) o el virus sincitial respiratorio (59), influyendo sobre el sistema inmune en general y sobre los niveles de IgE.

En conclusión, en los pacientes con dermatitis atópica las infecciones víricas deben ser tratadas con rapidez, ya que pueden desencadenar o agravar su enfermedad. No está claro el papel de la vacunación en los pacientes con dermatitis atópica, pero su efecto preventivo la hace recomendable.

Alergias ambientales

Los pacientes con dermatitis atópica, en teoría y debido a la anergia secundaria a su trastorno inmunológico de base, desarrollarían dermatitis alérgica de contacto con menor frecuencia que la población general. Sin embargo y debido al frecuente uso de medicación tópica, desarrollan dermatitis alérgica de contacto con facilidad. Los alérgenos más frecuentes implicados son la mezcla de fragancias, bálsamo del Perú, neomicina y sulfato de níquel. En los pacientes con dermatitis atópica que empeoren su sintomatología tras la aplicación de cremas o pomadas, la realización de pruebas epicutáneas de contacto puede ser de utilidad para la identificación de factores agravantes.

Dermatitis Atópica

Entre los factores ambientales más relacionados con el desarrollo de brotes de dermatitis atópica se encuentran los aeroalérgenos, principalmente *Dermatophagoides pteronyssimus*, perteneciente a los ácaros del polvo. Para algunos autores, en los pacientes con dermatitis atópica existen linfocitos T capaces de reconocer los ácaros del polvo cuando son presentados por células presentadoras de antígeno. Existen algunas lagunas dentro de esta teoría patogénica dado que la reacción de hipersensibilidad dentro de la dermatitis atópica es predominantemente de tipo I, no de tipo IV, por lo que este factor etiológico intervendría más en la fase tardía de la dermatitis atópica o en su tendencia a la cronicidad.

Las pruebas epicutáneas a ácaros aún no están estandarizadas (60, 61), existiendo líneas de investigación en este sentido con otros aeroalérgenos, como pólenes de árboles y hierbas. La determinación de la IgE total como factor predictivo no es de mucho valor en estos pacientes. El RAST (*Radio-Allergo-Sorb-Test*) también puede ser positivo, sin que esto tenga relevancia clínica. Lo mismo ocurre con el *prick test* aunque no en el mismo grado, debido a que el *prick test* con alérgenos estandarizados es más específico. Tanto el RAST como el *prick* tienen una alta sensibilidad para determinar la alergia a pólenes, respecto a otros alérgenos inhalados o presentes en la dieta. Los nuevos tests para demostrar sensibilización mediada por IgE "*in-vitro*" como el CAP-RAST, *Magic-Lite* o DPC son más fiables.

Como lectura práctica de esto, si se decide la realización de test de alergia, estos deben de ser personalizados y guiados por la clínica mejor que por un protocolo general.

En los lactantes y niños pequeños pueden existir alergias a componentes de la leche o proteínas del huevo, a menudo temporales, que actúan como agravantes o desencadenantes. Así pues, hay que descartarlas en caso de que así se infiera de la historia clínica. No existe acuerdo sobre el posible papel protector de la lactancia materna respecto a la dermatitis atópica, aunque parece que si se realiza durante al menos los 3 primeros meses de vida, tiene un efecto protector (62). Otros alérgenos a tener en cuenta son el maíz, el pescado y la soja entre otros.

Como regla general, los niños pequeños deben ser investigados en relación con la alergia a pelos de gatos y perros, ácaros del polvo, huevo, leche y si se precisa, pescado. En ocasiones puede ser

de utilidad la realización de pruebas frente a maíz, soja y cacahuetes. En los niños más mayores debe descartarse la alergia a pelo de gato y ácaros del polvo, huevo y leche. En caso de existir manifestaciones respiratorias, se debe realizar un panel de alergenios inhalatorios.

Si la historia orienta hacia una urticaria de contacto con lesiones figuradas o de localización perioral, los tests a realizar deben ir también dirigidos según la anamnesis. La urticaria de contacto a látex es infrecuente, pero puede observarse con mayor frecuencia en pacientes atópicos, pacientes con disrafismo espinal como la espina bífida y en pacientes con contacto laboral frecuente con el látex, como profesionales sanitarios, manipuladores alimentarios o peluqueros. En estos casos, es necesario descartar alergia cruzada a kiwi, plátano, castaña y aguacate, que pueden dar lugar a una reacción local o reacción anamnésica, es decir, lesiones cutáneas generalizadas tras la ingesta del alérgeno.

En la práctica, las alergias ambientales no tienen mucha significación en los brotes de dermatitis atópica, ya que la retirada del alérgeno sospechoso no se acompaña de la desaparición de los síntomas cutáneos. En cualquier caso, para comprobar si existe relación causal con el alérgeno debe valorarse al paciente cuidadosamente y en un periodo de tiempo prolongado de al menos 3-4 semanas, tanto a la retirada como a la reintroducción.

Respecto a la alergia a los ácaros del polvo, es útil el uso de aspirador para la limpieza del cuarto del paciente y cubrir los colchones, edredones y almohadas con fundas (63). No parece que la terapia desensibilizante ejerza ningún efecto sobre el curso natural de la dermatitis atópica (64). Las medidas de evitación deben practicarse no sólo en los pacientes en que se demuestre alergia, ya que el polvo en sí es capaz de agravar la dermatitis atópica (65).

Alimentación

Alergia e intolerancia alimentaria

La alergia alimentaria se define como una reacción inmunológica a la comida, mediada o no por IgE. El término intolerancia alimentaria se refiere a las reacciones producidas por un mecanismo no inmunológico. Esto es importante, dado que los alimentos que favo-

Dermatitis Atópica

recen la liberación de histamina pueden agravar un brote de dermatitis atópica, sin que signifique esto que exista un mecanismo alérgico implicado.

Las alergias alimentarias son más frecuentes en menores de 5 años, afectando entre el 3-5% de la población infantil (66). La mayoría de ellas son mediadas por IgE. Los niños mayores de 5 años suelen presentar intolerancia alimentaria en un 1-2% (67). La forma más común de alergia alimentaria en niños y adultos es la alergia a frutas frescas y vegetales, llegando a una prevalencia del 3-5% (68). Los síntomas y la clínica están en relación con la puerta de entrada del alimento. Así pues, suelen manifestarse clínicamente como urticaria-angioedema y síntomas gastrointestinales como diarrea y vómitos. En niños pequeños se objetivan como empeoramiento de la dermatitis atópica. La sintomatología respiratoria es menos frecuente, produciéndose en los casos más graves en el contexto de reacciones anafilácticas.

Los antígenos alimentarios pueden agravar la dermatitis atópica mediante 3 vías: por contacto directo, por vía digestiva y por vía inhalatoria (69). La vía de penetración a través de la piel intacta es por los anejos; folículos pilosos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas. Cuando la piel está dañada en el eccema, la penetración de los antígenos es mucho más sencilla. Prausnitz y Kustner demostraron que los antígenos ingeridos se absorben y se difunden por todo el cuerpo, pudiendo producir reacciones generalizadas. Cuando estos llegan a la piel activan a eosinófilos, mastocitos y otras células inmunocompetentes.

No existen pruebas concluyentes de la relación entre alergias alimentarias y la dermatitis atópica. En algunos pacientes se ha relacionado con la posible sensibilización por vía digestiva por ovoalbúmina o lactoalbúmina. No obstante, al nacer ya existen IgE contra proteínas de la leche de vaca en el cordón umbilical (70,71). Esto indica que la respuesta inmune alterada está presente de forma congénita, como resultado de la disregulación de la respuesta inmunológica celular. La dermatitis atópica podría ser pues la expresión de la amplia especificidad antigénica de las células T vírgenes procedentes del timo. Tras el nacimiento, se produce la sensibilización o amplificación de la respuesta inmunológica preexistente, siendo las alergias alimentarias las primeras en manifestarse de todas las alergias ambientales.

En los niños menores de un año, la alergia a las proteínas de la leche de vaca es la más prevalente, encontrándose en más del 30% de los lactantes durante la lactancia materna. Esto se debe a que en la leche humana existen proteínas comunes a las de la leche de vaca y que son capaces de iniciar el proceso de sensibilización (72). Un 80% de los niños que desarrollan síntomas, mejoran antes de llegar a los 3 años. La alergia a huevos de gallina le sigue en frecuencia a la de las proteínas de la leche, mejorando antes de llegar a la edad escolar (73).

La investigación de alergia alimentaria debe de reservarse a los lactantes o niños pequeños en los que la dermatitis atópica se presenta de forma intensa y de forma temprana. Es importante observar si existe relación temporal con la introducción de estos alimentos, leche y huevos. Aparte de los lactantes, también es interesante descartar esta posibilidad en los niños con una dermatitis atópica extensa que no responde al tratamiento habitual.

A menudo los niños con alergia alimentaria asociada a la dermatitis atópica presentan elementos urticariales, así como sintomatología respiratoria (asma, rinitis) y gastrointestinal (dolor, vómitos y diarrea) asociada. Una manifestación dermatológica común de los pacientes con alergia alimentaria es la urticaria de contacto. Así pues, más de la mitad de los pacientes con dermatitis atópica y alergia a alimentos desarrollan esta forma especial de urticaria (74).

El diagnóstico de hipersensibilidad alimentaria, ya sea por alergia o intolerancia, es un diagnóstico clínico, donde las pruebas de laboratorio son, más que nunca, pruebas complementarias. La historia clínica, incluyendo el registro de la dieta habitual es esencial, así como posibles relaciones causa- efecto entre los síntomas y los alimentos. Los tests de provocación en casos de alergia alimentaria son desaconsejados por el riesgo potencial que encierran (75, 76), aunque son la prueba más sensible. El test de provocación con el alimento sospechoso a doble ciego (77-79) frente a una fórmula hipoadérgica es la prueba clínica más fiable.

El hallazgo de un *prick test* positivo a un alimento significa sensibilización, lo que no siempre tiene que verse reflejado en la clínica (80). Otras pruebas son el RAST o los tests epicutáneos. La combinación de diferentes tipos de pruebas aumenta la sensibilidad diagnóstica (81, 82). Las pruebas de laboratorio cobran mayor impor-

tancia que la clínica tan sólo cuando exista una reacción anafiláctica relacionada, dada la dificultad de hacer pruebas de provocación.

Existe otra prueba para el diagnóstico de alergia alimentaria desarrollada por Oranje, el SAFT (*Skin Allergy Food Test*) cuya mayor utilidad es en los niños menores de 4 años (83). Otras pruebas, como el test de liberación de histamina por los basófilos (84) o el índice proliferativo de respuesta linfocitaria, la expresión de moléculas de adhesión o de antígeno linfocitario, se reservan para la investigación (85). La relevancia clínica de anticuerpos séricos isotipos IgG, IgA o IgM contra los antígenos alimentarios, la presencia de inmunocomplejos circulantes, pruebas de neutralización sublingual o de cambios en la tensión muscular tras la provocación sublingual con el alérgeno sospechoso, son pruebas en fase de experimentación no aplicables en la práctica clínica.

En general, las dietas de evitación en la dermatitis atópica tienen un significado teórico al evitar la liberación de histamina (86) y favorecer la acción de la terapia inmunomoduladora (87). En la práctica diaria son poco eficaces (88-90), resultando de mayor utilidad la observación directa del paciente de la posible relación entre los alimentos sospechosos y el brote. David en 1992 consiguió la mejoría de 27 pacientes de un grupo de 37 niños con dermatitis atópica intensa, mediante la administración de dieta especial con alimentos no histaminoliberadores (91). El principal sesgo de este tipo de estudios de dietas de evitación es que los pacientes están ingresados sin contacto con sus juguetes o animales, una fuente importante de alérgenos y antígenos.

En caso de que sea precisa la retirada de un alimento se debe tener en cuenta su valor nutritivo y su papel en la dieta. Si fuera preciso debe consultarse con un especialista, para encontrar algún alimento equivalente y evitar el riesgo de malnutrición (92). No obstante, se ha demostrado que las dietas hipocalóricas y la pérdida de peso mejoran la dermatitis atópica (93). Existen alimentos que producen agravamiento de los síntomas cutáneos sin que se conozca la causa (94). Es posible que los aditivos alimentarios jueguen algún tipo de papel en este tipo de reacciones (95), también han sido implicados los metales (96) y las dietas con alto contenido en sal (97).

Aparte de lo expuesto, como medida general en cuanto a la dieta, deben evitarse alimentos como la naranja, el tomate, el chocolate o

los caramelos en la fase aguda de la enfermedad, explicándole al paciente que puede tomarlos cuando pase el brote.

En los lactantes en los que se demuestre alergia a las proteínas de la leche de vaca acompañada de manifestaciones clínicas, la retirada de ésta y la sustitución por una leche hipoalergénica puede ser beneficiosa (98). Estos preparados sustitutivos son hidrolizados de caseína y de soja o mezclas de aminoácidos (99). La retirada no debe de ser permanente, dado que rápidamente desarrollan tolerancia (100, 101). Para comprobar que la reintroducción de la leche no reviste peligro se recomienda la repetición de *prick test* para leche y huevos cada 6 meses hasta los dos años, para seguir anualmente hasta la negativización. Hay que tener en cuenta que la alergia al pescado y a las nueces persisten hasta la edad adulta.

Si se sabe que el niño es un paciente de riesgo se puede realizar una dieta de evitación desde la lactancia para impedir el posterior desarrollo de alergia alimentaria (102-104), aunque este tipo de intervención debe de reservarse para casos muy concretos.

Suplementos dietéticos

Desde hace más de 60 años se conoce que los ácidos grasos esenciales son necesarios para el desarrollo de la función normal de la piel (105). El adjetivo de esenciales se debe a que son lípidos que no pueden ser sintetizados por nuestro organismo, por lo que tienen que ser aportados en la dieta. Existen dos familias de ácidos grasos esenciales: los n-3 u omega-3, a los que pertenecen el ácido linolénico, ácido eicosapentanoico y docosahexanoico presentes en el pescado y los n-6 u omega-6. Estos ácidos grasos se pueden extraer de diferentes vegetales, como el aceite de prímula o aceite de borraja.

De todos ellos, la familia omega-6 es la metabólicamente más activa al incluir al ácido linoleico. Por acción de la enzima Δ -6 desaturasa, este ácido pasa a ácido gammalinolénico y posteriormente se convierte en ácido araquidónico. Este último es el precursor de moléculas reguladoras de la inflamación, como prostaglandinas, leucotrienos, ácido hidroxieicoso-tetranoico (HETE) y tromboxanos.

En la capa córnea, a modo de "muro de ladrillos", se sitúan múltiples capas de ácidos grasos de cadena larga, principalmente ácido linoleico y sus derivados, contenidos en las ceramidas. Se sabe que

Dermatitis Atópica

estos lípidos están disminuidos en la dermatitis atópica (106). El volumen de los cuerpos lamelares, donde se sintetizan estos lípidos, está aumentado como reflejo del trastorno metabólico (107). En los pacientes con dermatitis atópica se observa un aumento de ácido linoleico en sangre, acompañado de descenso de las concentraciones de ácido gammalinoleico, lo que invita a pensar en un defecto de la Δ -6 desaturasa epidérmica, que obliga a tomar los ácidos grasos esenciales de la sangre (108, 109). La otra consecuencia directa de este déficit es la interferencia con la síntesis de PGE1 y PGE2, lo que da lugar a una falta de maduración del sistema inmune con predominio de linfocitos Th2 productores de IL-4 y, por tanto, de aumento de IgE.

Por todas estas razones, se ha sugerido emplear suplementos de ácidos grasos esenciales en pacientes con dermatitis atópica (110). La dosis recomendada es de 4 a 6 cápsulas de 500 mg dos veces al día, durante periodos de tiempo prolongados. Su efecto es preventivo, y la mejor indicación es como tratamiento adyuvante en pacientes con piel seca sin eccema activo, más que durante la fase aguda.

La aplicación tópica de ácidos grasos esenciales es difícil, ya que se oxidan fácilmente y necesitan la adición de perfumes y conservantes, lo que no siempre es beneficioso para los pacientes con dermatitis atópica. En el mercado existen preparaciones a bajas concentraciones (1-5%), con más valor cosmético que terapéutico.

Factores psicológicos

La personalidad de los pacientes atópicos es compleja. Suelen tener una inteligencia elevada, inquietud, inestabilidad emocional, hipersensibilidad afectiva, y sentimientos de inferioridad. Por tanto, su manejo es difícil, así como la aceptación de la enfermedad, tanto por parte del paciente como de sus familiares. Algunos pacientes rentabilizan la enfermedad, manipulando a la familia por medio del rascamiento (111), o manifestando rechazo al tratamiento (112). Todos estos rasgos de personalidad y trastornos de la conducta confluyen en un retraso de maduración afectiva. La falta de contacto directo entre la madre y el hijo, crucial durante el periodo de lactancia para el posterior desarrollo de la personalidad, puede ser un factor predisponente.

Todo esto se complica por los fenómenos de contratransferencia (113) en la difícil relación médico-enfermo con dermatitis atópica. Dada la carga de ansiedad que guardan estos pacientes, hay que tener en cuenta estos hechos, ya que pueden interferir en la valoración objetiva del mismo, multiplicando las pruebas complementarias o empleando tratamientos inadecuados.

En la práctica diaria se comprueba la relación entre el estrés y los brotes de dermatitis atópica (114). Sin embargo, desde el punto de vista científico, esta relación es difícil de comprobar por cuestiones metodológicas (115). Es posible que el punto común se encuentre en la relación con los neuropéptidos, lo que justificaría las alteraciones en la respuesta anormal en el dermografismo y la persistencia del prurito. Los mediadores implicados posiblemente sean la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o la somatostatina.

En definitiva, tan importantes son la prevención y el tratamiento psicosocial como el tratamiento médico en este tipo de pacientes. Los padres y familiares deben estar correctamente informados de este tipo de actitudes y favorecer un desarrollo afectivo adecuado (116).

Irritantes químicos

La intolerancia o irritación se define como un fenómeno de hipersensibilidad mediada por un mecanismo no inmunológico. Los pacientes con dermatitis atópica a menudo tienen una tolerancia reducida a irritantes que entran en contacto directo con la piel, como el polvo, fibras de lana, agua, jabones (117-119), etc. Existen estudios contradictorios respecto a la relación de la polución atmosférica con una mayor prevalencia de dermatitis atópica (120). En cambio, sí ha sido posible demostrar que los hijos de madres fumadoras tienen dermatitis atópica con mayor frecuencia (121), por lo que se debería evitar este hábito, como mínimo, en gestantes con familiares atópicos.

En cualquier caso, es interesante recomendar a los pacientes con dermatitis atópica que eviten el contacto con productos potencialmente irritantes (jabones, colonias, ropas de fibra, pelo de animales, ambientes con polvo..), así como tener en cuenta su hi-

Dermatitis Atópica

perreactividad a la hora de elegir el tratamiento, ya sea tópico o sistémico.

Factores meteorológicos

Es conocida la tendencia de los pacientes con dermatitis atópica a empeorar en invierno, especialmente en periodos de frío. Una posible explicación es que el frío aumenta la sequedad de la piel, con el aumento del prurito y la tendencia al rascamiento, manteniendo la inflamación y el brote. La luz ultravioleta tiene un efecto beneficioso en los pacientes con dermatitis atópica, relacionado con la inmunosupresión local (122, 123). UVB y UVA también producen un aumento de la síntesis de los lípidos epidérmicos, así como un aumento de la resistencia a irritantes (124). Todo esto puede explicar el pico de incidencia que se produce en los meses de otoño e invierno. A los pacientes que tengan disponibilidad, se les puede aconsejar la fotoexposición solar moderada con regularidad.

Sudación

Las actividades que producen sudación pueden empeorar la dermatitis atópica en algunos pacientes, sin que exista una explicación satisfactoria. Posiblemente el estímulo colinérgico relacionado con la secreción sudoral sea capaz de aumentar la liberación de histamina, y por tanto el prurito, desencadenando el círculo prurito-rascamiento-inflamación.

Otros

En este apartado se incluyen a modo de miscelánea algunos hechos relacionados con la etiología de la dermatitis atópica, que deben servir para identificar los pacientes a riesgo e iniciar el tratamiento preventivo o sintomático de forma precoz. Algunos de ellos son características constitucionales o marcadores de riesgo no modificables, pero en otros casos pueden ser evitables. Entre estos la toma de anticonceptivos orales antes del embarazo (125), la gestación prolongada o sobrepeso al nacimiento (126). Datos como la pertenencia a clase socioeconómica alta (127, 128) o ser el hijo de un segundo embarazo (129) no han sido comprobados en posteriores estudios.

CUIDADOS BÁSICOS DE LA PIEL EN LA DERMATITIS ATÓPICA

La principal función de la piel es la de proporcionar una barrera permeable que permita la vida en el ambiente terrestre, protegiendo el organismo de la pérdida incontrolada de agua y de la entrada de sustancias ambientales. El daño a esta barrera produce un aumento en la pérdida transepidermica de agua.

La forma de reparación es la siguiente: inmediatamente al daño cutáneo se produce un aumento de secreción de los cuerpos lamelares desde la capa granular a los espacios intercelulares, que se regeneran en un espacio de 6 horas. Esto se acompaña de un aumento de síntesis de lípidos epidérmicos (colesterol, ceramidas y ácidos grasos no esenciales) comprobable en el aumento de actividad de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), serina palmitoil transferasa, acetil CoA carboxilasa y la sintasa de los ácidos grasos. Además de los lípidos, diferentes proteínas estructurales y enzimas (profilagrina, filagrina, factor humectante natural, SCCE) se encargan de la diferenciación terminal y cornificación de la barrera epidérmica.

Estos fenómenos tienen importancia no sólo desde el punto de vista estructural, ya que se ha demostrado que el daño a la barrera epidérmica inicia la cascada de citocinas (130, 131) y aumenta el número de células de Langerhans epidérmicas (132) así como el factor de crecimiento nervioso (133). Algunas de las citocinas estimulan la lipogénesis (134) y regulan el proceso de regeneración. Los iones potasio y calcio (135), así como el pH cutáneo también juegan un importante papel en el fenómeno de reparación de la barrera epidérmica.

La estructura de esta barrera es un sistema de dos componentes con corneocitos embebidos en una matriz extracelular multilamelar enriquecida con lípidos. El manto hidrolipídico de la piel es un auténtico cosmético natural con propiedades emolientes, acidificantes e hidratantes, sirviendo además como barrera antibacteriana. Este manto está compuesto por las secreciones anexiales, sebáceas y sudoríparas, queratinocitos descamados, partículas ambientales y aminoácidos, como el ácido glutámico y la glicocola entre otros. Los ácidos láctico y pirúvico, junto con el

Dermatitis Atópica

efecto tampón aportado por los aminoácidos, se encargan de mantener el pH cutáneo en rangos de acidez óptima (5,5). Los pacientes con dermatitis atópica tienen un defecto en la función barrera de la piel, así como en el metabolismo lipídico, con mayor riesgo de padecer eccema tras la exposición a irritantes que la población normal.

Los principales defectos de la piel del atópico son el aumento de la pérdida transepidermica de agua, tanto en la piel seca sin eccema como en la piel normal, descenso del contenido de agua, disminución de la capacidad de retención de agua de la epidermis, descenso en la cantidad total de lípidos y ceramidas epidérmicas, presencia de cuerpos lamelares anormales y trastornos en la exocitosis, junto con corneocitos anormalmente pequeños. Las ceramidas no son sólo importantes en la función de la barrera epidérmica, sino también en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular (136).

En este manto hidrolipídico, o emulsión de agua en aceite, podemos distinguir dos fracciones bien diferenciadas:

- Fracción liposoluble: formada por lípidos procedentes del sebo y de la descamación epidérmica. En el sebo pueden encontrarse triglicéridos, ácidos grasos libres, ceras esterificadas, escualeno, colesterol y sus ésteres, parafinas, etc. La principal función de esta fracción es la retención de agua en el estrato córneo.

- Fracción hidrosoluble: la capa córnea es capaz de almacenar agua mediante los factores humectantes o de hidratación natural (*Natural Moisturizing factor*). La composición es muy heterogénea incluyendo agua, minerales (cloruros, calcio, magnesio, etc), aminoácidos libres, azúcares, ácido pirrolidin-carboxílico, lactato, piruvato, fosfato, citratos, urea, amoniac y ácido úrico entre otros. Estos factores humectantes disminuyen con la edad o la exposición solar, descendiendo así el poder higroscópico de la piel.

Así pues, además de evitar la exposición prolongada a la radiación ultravioleta, los pacientes con dermatitis atópica deben evitar el contacto con temperaturas frías, viento o jabones muy alcalinos o con elevado poder antiséptico, ya que por su acción sobre el manto ácido-graso son capaces de producir deshidratación cutánea.

Respecto al baño, es preciso realizarlo de manera regular. Además de la flora residente, existen gérmenes patógenos ya des-

critos anteriormente de localización preferente en la zona perifolicular debido al acúmulo de sebo y de restos de queratina. La limpieza de la piel implica la eliminación de la suciedad y de la grasa junto con las bacterias presentes en la superficie, respetando la integridad cuantitativa y cualitativa de la epidermis. Zonas como la cara y los genitales, precisan un cuidado especial dada su sensibilidad.

El lavado frecuente de las manos, práctica habitual de las amas de casa o personal sanitario, es capaz de producir una auténtica dermatitis irritativa de lavado o acumulativa. El agua debe estar templada, prefiriéndose el baño a la ducha. Las altas temperaturas pueden agravar el fenómeno inflamatorio debido a la vasodilatación cutánea que producen. El tiempo total del baño no debe de exceder los 15 minutos. Como aditivos en el baño pueden emplearse aceites minerales o coloides de avena utilizando preferentemente jabones extragrasos. Tras el baño, debido a la sequedad que se produce en estos pacientes, es muy útil el uso de vaselina estéril, dado su carácter inerte y su bajo coste. También pueden emplearse aceites, cremas y lociones emolientes.

Aparte de la higiene personal, es recomendable el uso regular de cremas. En teoría, cualquier sustancia puede atravesar la piel a través de los folículos pilosos, los espacios intercelulares o las células epidérmicas. El estrato córneo se comporta como una capa poco permeable, dependiendo esta función del grado de hidratación y presencia de lípidos. La tasa óptima de hidratación de los corneocitos está en torno al 13%. La hidratación se produce por vía interna a partir del agua que ingiere el individuo y que le aportan los vasos dérmicos. Por tanto, es adecuado recomendar en los pacientes atópicos que tomen agua regularmente para favorecer la hidratación, llegando hasta dos litros diarios.

El principal efecto de las cremas es evitar la evaporación del agua epidérmica, produciendo una hidratación "pasiva". Términos como "nutritivo" o "hipoalergénico" son engañosos, teniendo un significado más comercial que científico, dado que el paciente con dermatitis atópica es tremendamente sensible y puede reaccionar con cualquier tipo de sustancia, no sólo por un mecanismo alérgico, sino también irritativo.

Dermatitis Atópica

INFORMACIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD, ETIOLOGÍA Y FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque en la mayoría de los casos se produce la curación espontánea (137), este hecho esperanzador es difícil de comunicar al paciente o sus familiares. En la actualidad no existe profilaxis efectiva (138), aparte de evitar los factores desencadenantes o predisponentes, ni pruebas para predecir si un niño va a desarrollar dermatitis atópica en un futuro.

Es importante hacer llegar este mensaje a los padres del paciente con dermatitis atópica, habitualmente atópicos: no necesariamente todos los hijos que tengan padecerán la enfermedad.

A lo largo del capítulo se han desarrollado las diferentes medidas generales del tratamiento. Quizá más importante que los aspectos etiológicos o clínicos, la información que hay que hacer llegar a los padres es la de la buena evolución a largo plazo, así como instrucciones concretas para la vida diaria que disminuyan la ansiedad (Tabla II).

La educación del paciente, como ya se ha expuesto, es capaz de modular el curso de la enfermedad (139,140). El cambio que supone la *World Wide Web* en la sociedad de la información ha hecho que se generalice el acceso al conocimiento. Actualmente en internet existen multitud de recursos relacionados con la dermatitis atópica donde los pacientes pueden contactar con profesionales, familiares y otros enfermos para obtener información actualizada. A continuación se detallan algunas direcciones de interés para los pacientes con dermatitis atópica. En ellas pueden encontrar más enlaces a otras páginas.

<http://www.medynet.com/usuarios/webped/21derm.htm>

<http://www.elmedico.net/derma.html>

<http://www.especialistasdermatologia.com/guias/atopica2.htm>

<http://www.aaaai.org/public/publicedmat/tips/spanishtips/tip15.stm>

http://www.eczema-assn.org/spanish_dermatitis.html

<http://www.dermatitisatopica.com>

<http://www.adeaweb.org>

http://www.fisterra.com/guias2/dermatitis_atopica.htm

TABLA II. consejos para la vida diaria del paciente con dermatitis atópica

- 1.- Identificar y evitar los posibles factores desencadenantes.
- 2.- No vestir ropa muy ceñida o irritante (lana, piel, pelo de animales). La ropa más adecuada es la de algodón, sobre todo para la ropa interior, calcetines y pijamas. La ropa se ha de lavar con un detergente suave, enjuagándola bien.
- 3.- Si existen lesiones en los pies no es conveniente utilizar zapatos de lona ni con suela de goma.
- 4.- Evitar el contacto con animales (mantenerlos fuera de la habitación, o mejor, de la casa), polvo, sprays, desodorantes, colonias y con cualquier tipo de irritante químico.
- 5.- Evitar las temperaturas extremas, los cambios bruscos de las mismas y los ambientes que favorecen la sudación. La exposición moderada al sol puede ser beneficiosa.
- 6.- Mantener las uñas limpias y cortas para impedir las lesiones por rascamiento.
- 7.- No es necesario restringir ningún alimento, a no ser que se haya comprobado una alergia.
- 8.- Puede realizar ejercicio físico, excepto si está en el brote agudo de la enfermedad. La natación es un deporte adecuado, siempre que se aplique un producto hidratante y emoliente inmediatamente después.
- 9.- Intentar controlar el estrés que puede agravar la enfermedad.
- 10.- En relación al baño:
 - Se puede utilizar baño o ducha, con agua tibia, evitando los baños prolongados.
 - El lavado y el secado deben ser suaves, sin frotar.
 - Usar jabones neutros o ácidos. Evitar los alcalinos y los perfumados. Limitar el tiempo de contacto del jabón con la piel.
 - Los baños con adición de coloides, por ejemplo de avena, son útiles para hidratar.
 - Usar lociones emolientes 2 veces al día, sobre todo inmediatamente después del baño y del ejercicio. Son preferibles las pomadas y cremas, aunque en climas secos o en pacientes con la piel muy seca pueden aplicarse ungüentos. También pueden utilizarse lociones o aceites.
- 11.- Si es necesario el tratamiento con cremas que contengan corticoides, seguir las instrucciones del dermatólogo en cuanto a la posología, forma de administración y duración del tratamiento. Si se utilizan, la aplicación de la pomada o de la crema hidratante se debe efectuar una hora después. Es muy adecuado apuntar las veces que utilice corticoides en un pequeño calendario de mano para mostrárselo al médico.
- 12.- No usar tratamientos no indicados por el médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beltrani VS. Managing atopic dermatitis. *Dermatol Nurs* 1999;11:171-176
2. Elliott BE, Luker K. The experiences of mothers caring for a child with severe atopic eczema. *J Clin Nurs* 1997; 6: 241-247
3. Hanifin JM, Tofte SJ. Patient education in the long-term management of atopic dermatitis. *Dermatol Nurs* 1999; 11:284-289
4. Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(Suppl 1):S64-66

Dermatitis Atópica

5. Emerson RM, Williams HC, Allen BR. What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? *Br J Dermatol* 2001; 144: 514-522
6. Díaz D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-2413
7. Von Mutius E, Martínez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J* 1994;308:692-965
8. Rajka G. Essential aspects of atopic dermatitis. Berlin. Springer-Verlag 1989
9. Diepgen TL, Fartasch M: Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 176 (suppl):13-18
10. Soderhall C, Bradley M, Kockum I, Wahlgren CF, Luthman H, Nordenskjold M. Linkage and association to candidate regions in Swedish atopic dermatitis families. *Hum Genet* 2001; 109:129-135.
11. Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis: strategies, candidate genes, and genome screens. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(Suppl 1):S7-9
12. Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:487-494
13. Morren M-A, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:467-473
14. Hauser C, Wuethrich B, Matter L, Wilhelm JA, Sonnabend W, Schopfer K. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica* 1985;170:35-39.
15. Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A, Fournier J-M. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence and transmission of toxicogenic and nontoxicogenic strains. *J Inf Dis* 1992;165:1064-1068
16. Lacour M, Hauser C. The role of microorganism in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1993;11:491-522.
17. McFadden JP, Noble WC, Camp RDR. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993;128:631-632
18. Leung DYM, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol* 1995;105:37-42
19. Davison S, Allen M, Vaughan R, Barker J. Staphylococcal toxin-induced T cell proliferation in atopic eczema correlates with increased use of superantigen-reactive Vbeta-chains in cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)-positive lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2000;121: 181-186
20. Leung DY. Atopic dermatitis and the immune system: the role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(Suppl 1):S13-16
21. Wehner J, Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2001;145:302-5
22. Bibel DJ, Aly R, Shinefield NR, Maibach HI. The Staphylococcus aureus receptor for fibronectin. *J Invest Dermatol* 1983;80:494-496
23. Bibel DJ, Aly R, Shinefield H, Strauss W, Maibach HI. Importance of the keratinized epithelial cell in bacterial adherence. *J Invest Dermatol* 1982;79:250-253.

24. Cole GW, Silverberg NL. The adherence of *Staphylococcus aureus* to human corneocytes. *Arch Dermatol* 1986;122:166-169
25. Noble WC. The role of staphylococci in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996 ;7(suppl):12-14
26. Tada J, Toi Y, Akiyama H, Arata J, Kato H. Presence of specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 1996;6:552-554
27. Skov L, Baadsgaard O. The potential role of *Staphylococcus aureus* superantigens in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7(suppl):8-11
28. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:985-990
29. Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C, Lucarelli S, Frediani T, Cavaliere M, Rea P, Cardì E. *Helicobacter pylori* seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:101-105
30. Lever R. Infection in atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996; 1:32-37
31. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, Gidon M, Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7(Suppl):15-22.
32. Hjorth N, Schmidt H, Thomsen K. Fusidic acid plus betamethasone in infected or potentially infected eczema. *Pharmatherapeut* 1985;4:126-131
33. Lever R, Hadley K, Downey DD, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1998;119: 189-198
34. Cork MJ. The role of *Staphylococcus aureus* in atopic eczema: treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7(Suppl):31-37.
35. Kiyama H, Tada J, Toi Y, Kanzaki H, Arata J. Changes in *Staphylococcus aureus* density and lesion severity after topical application of povidone-iodine in cases of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1997;16:23-30.
36. Dahl MV. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1983;119:840-846
37. Akiyama H, Ya masaki O, Tada J, Kubota K, Arata J. Antimicrobial effects of acidic hot-spring water on *Staphylococcus aureus* strains isolated from atopic dermatitis patients. *J Dermatol Sci* 2000; 24:112-118
38. Sasai-Takedatsu M, Kojima T, Yamamoto A et al. Reduction of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis lesions with acid electrolytic water a new therapeutic strategy for atopic dermatitis. *Allergy* 1997;52:1012-1016
39. Yoshimiura M, Namura S, Akamatsu HH, Horio T. Antimicrobial effects of phototherapy in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1996;135:528-532
40. Faergemann J. *Pityrosporum* yeast what's new ζ *Mycoses* 1997;40(suppl 1):29-32
41. Crespo V, Ojeda A, Vera A, Crespo A, Sánchez A. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 2000;143:799-803
42. Koyama T, Kanbe T, Ishiguro A, Kikuchi A, Tomita Y. Antigenic components of *Malassezia* species for immunoglobulin E antibodies in sera of patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2001; 26:201-208
43. Tada J, Ya masaki H, Toi Y, Akiyama H, Arata J. Is the face and neck pattern of atopic dermatitis in Japan a special variant? *Am J Contact Dermat* 1999;10:7-11
44. Svejgaard E, Faergeman J, Jemec G, Kieffer M, Ottevanger V. Recent investigations on the relationship between fungal skin diseases and atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;144 (suppl):140-142
45. Kim TY, Jang IG, Park YM, Kim HO, Kim CW. Head and neck dermatitis: the role of *malassezia furfur*, topical steroid use and environmental factors in its causation. *Clin Exp Dermatol* 1999;24: 226-231
46. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SG, Wiklund I, Nordvall SL. Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 300-304
47. Savolainen J, Kosonen J, Lintu P, Viander M, Pene J, Kalimo K, Terho EO, Bousquet J. *Candida albicans* mannan and protein-induced humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 824-831
48. Kroger S, Neuber K, Gruseck E, Ring J, Abeck D. *Pityrosporum ovale* extracts increase interleukin-4, interleukin-10 and IgE synthesis in patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995 ;75:357-360
49. Tengvall Linder M, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren C. Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2000;30:122-131
50. Broberg A, Faergemann J, Johansson S, Johansson SGO, Strannegard I-L. *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:187-192
51. Van Abbe NJ. The investigation of dandruff. *J Soc Cosmet Chem* 1964;15:609-630
52. Adachi A, Horikawa T, Ichihashi M, Takashima T, Komura A. Role of *Candida* allergen in atopic dermatitis and efficacy of oral therapy with various antifungal agents. *Arerugi* 1999; 48: 719-725
53. Morita E, Hide M, Yoneya Y, Kannbe M, Tanaka A, Yamamoto S. An assessment of the role of *Candida albicans* antigen in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1999;26:282-287.
54. Savoianin J, Lammintausta K, Kalimo K, Viander M. *Candida albicans* and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:332-339
55. Taskinen T, Meklin T, Nousiainen M, Husman T, Nevalainen A, Korppi M. Moisture and mould problem in schools and respiratory manifestations in school children: clinical and skin test findings. *Acta Paediatr* 1997;86:1181-1187
56. Yoshida M, Amatsu A. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus into the oral cavity of patients with atopic dermatitis. *J Clin Virol* 2000; 16:65-69
57. Watanabe T, Nakamura K, Wakugawa M, Kato A, Nagai Y, Shioda T, Iwamoto A, Tamaki K. Antibodies to molluscum contagiosum virus in the general population and susceptible patients. *Arch Dermatol* 2000;136:1518-1522
58. Bahna SL, Heiner DC, Horwitz CA. Sequential changes of the five immunoglobulin classes and other responses in infectious mononucleosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;74:1-8
59. Strannegard O, Cello J, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Sigurs N. Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 1-6

60. Manzini BM, Motolese A, Donini M, Sreidenari S. Contact allergy to dermatophagoides in atopic dermatitis patients and healthy subjects. *Contact dermatitis* 1995; 33:243-246.
61. Van Voorst Vader PC, Lier JG, Woest TE, Coenrads PJ, Nater JP. Patch test with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological problems. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991;71:301-305
62. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520-527
63. Palmer RA, Friedmann PS. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144: 912-913
64. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, Moschese V, Rossi P. Use of a specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994; 22:18-22
65. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;3487:15-18
66. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:1062-1067
67. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A et al. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-30
68. Pastorello EA, Ortolani E. IgE mediated food allergy 1995; 50:41-49
69. Bruynzeel-Koomen CAFM, Wichen DDDF van, Spry CJF et al. Active preparation of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988;118:229-238
70. Koning H, Baert MRM, Oranje AP, Savel koul HFJ, Neijens HJ. Development of the immune functions related to allergic mechanism in young children. *Paediatric Research* 1996; 40:363-375.
71. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. *Paediatr Allergy Immunol* 1994;5 (suppl 5).
72. Sorva R, Makinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:787-792
73. 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
74. Waard-van der Spek FB de, Oranje AP. Clinical features and diagnosis of atopic eczema in young children. *IAACI Perspectives of allergy. Atopic eczema in infancy and childhood* 1997.
75. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. *Arch Dis Child* 1984; 59: 983-986
76. Fergusson D, Horwood L, Shannon F. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990;86:541-546
77. Ferguson A. Scope and diagnostic criteria of food sensitivity. *Clin Exp Allergy* 1995;25:111-113.
78. Niggeman B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge test in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11-13.
79. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Gianpietro PG, Host A, Keller KM, Strobel S, Wahn U in collaboration with Bjöksten B, Kjellman M, Sampson H, Zeiger R. Hypoallergenic formulae. Composition, allergenicity and use for treatment and prevention. A position paper of ESPACI. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-111
80. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-451
81. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9-15.
82. Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997;52:755-759
83. Oranje AAP, Van Gysel D, Mulder PG, Dieges PH. Food-induced contact urticaria syndrome (CUS) in atopic dermatitis: reproducibility of repeated and duplicate testing with a skin provocation test, the skin application food test (SAFT). *Contact Dermatitis* 1994;31:314-318
84. Bruinjezeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K et al. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995;52:755-759
85. Kondo N, Fukutomi O, Agata H, Yokoyama Y. Proliferative responses of lymphocytes to food antigens are useful for detection of allergens in nonimmediate types of food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:122-126
86. Wantke F, Gotz M, Jarisch R. The histamine-free diet. *Hautarzt* 1993;44:512-516
87. Lee SS, Lee KY, Noh G. The necessity of diet therapy for successful interferon-gamma therapy in atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2001;42:161-71
88. Allen R. Role of diet in treating atopic eczema: dietary manipulation has no value. *BMJ* 1988;297:1459-1460.
89. Verma KK, Khaitan BK, Ramam M. Childhood atopic dermatitis treated with specific food elimination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:520-521.
90. Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1995;73:202-207
91. David TJ. Extreme dietary measures in the management of atopic dermatitis in childhood. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;176:113-116.
92. Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Nutritional content of few foods diet in atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1995;73:208-210
93. Kouda K, Tanaka T, Kouda M, Takeuchi H, Takeuchi A, Nakamura H, Takigawa M. Low-energy diet in atopic dermatitis patients: clinical findings and DNA damage. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2000;19:225-228
94. Steinman HA, Potter PC. The precipitation of symptoms by common foods in children with atopic dermatitis. *Allergy Proc* 1994; 15:203-210
95. Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:407-414
96. Adachi A, Horikawa T, Takashima T, Komura T, Komura A, Tani M, Ichihashi M. Potential efficacy of low metal diets and dental metal elimination in the management of atopic dermatitis: an open clinical study. *J Dermatol* 1997; 24:12-19

97. Bohles H. Improvement of atopic dermatitis by reduced salt intake. *Lancet* 1994;344:1516
98. Fälth-Magnusson K, Kjellman M. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy. A 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:709-713
99. Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:78-82
100. Sampson H, Scanlon S. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-27.
101. Guillet G, Guillet M-H. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992;128:187-192.
102. Arshad S, Matthews S, Gant C, Hide D. Effect of allergen avoidance on development of allergic in infancy. *Lancet* 1992;339:1493-1497.
103. Bruno G, Milita O, Ferrara M, Nisini R, Cantani A, Businco L. Prevention of atopic diseases in high risk babies (long-term follow up). *Allergy Proc* 1993;14:181-187.
104. Hide D. Early intervention for the prevention of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:7-10
105. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82:345-367
106. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1991;283:219-223
107. Werner Linde Y, Lindberg M, Forslind B. Membrane coating granules in "dry" non-eczematous skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1987;67:385-390
108. Manku MS, Horrobin DDF, Morse NL, Wright S, Burtoin JL. Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1984;110:643-648
109. Sakai K, Okuyama H, Shimazaki H, Katagiri M, Torii S, Matsushita T, Baba S. Fatty acid compositions of plasma lipids in atopic dermatitis/asthma patients. *Arerugi* 1994;43:37-43
110. Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L, Helland S, Middelfart K, Odu S, Falk ES, et al. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 1994;130:757-764
111. Koblenzer CS, Koblenzer PJ. Chronic intractable atopic eczema as a physical sign of impaired parent-child relationships and psychological developmental arrest: Improvement through parent insight and education. *Arch Dermatol* 1988;124:1673-1678
112. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-936
113. Windemuth D, Stucker M, Altmeyer P. Implicit personality theories in dermatology. An empirical study on the image that physicians have of patients of diverse dermatologic diagnosis groups. *Hautarzt* 2000;51:176-181

Dermatitis Atópica

114. Kimyai-Asadi A, Usman A. The role of psychological stress in skin disease. *J Cutan Med Surg* 2001;5:140-145
115. Corssen JR. Psychological assessment and treatment of patients with atopic dermatitis. *Dermatological Therapy* 1996;1:94-103
116. Timonen M, Hakko H, Miettunen J, Karvonen JT, Herva A, Rasanen P, Koskinen O, Zitting P. Association between atopic disorders and depression: findings from the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Am J Med Genet* 2001; 105:216-217.
117. Schäfer T, Vieluf D, Behrendt H, Krämer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in east and west Germany. *Allergy* 1996;51:532-539.
118. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish school children between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995;25:815-819.
119. Dotterud L, Kvammen B, Bolle R, Falk E. A survey of atopic disease among school children in Sor-Varanger Community. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994;74:124-128
120. Von mutius E, Fritzsche C, Weiland S, Röhl G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in United Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992;305:1395-1399
121. Schäfer T, Dirschedl P, Kunz B, Ring J, Überla K. Maternal smoking during pregnancy and lactation increases the risk for atopic eczema in the offspring. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:550-556
122. Osborne E, Murray P. Atopic dermatitis. A study of its natural course and of wool as a dominant allergenic factor. *Arch Dermatol Syph* 1953;68:619-626
123. Young E. Seasonal factors in atopic dermatitis and their relationship to allergy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92(suppl):111-112
124. Lehmann P, Hölzle E, Melnik B et al. Effects of a ultraviolet A y B on the skin barrier: a functional, electron microscopic and lipid biochemical study. *Photodermatol Phoimmunol Photomed* 1991;8:129-134
125. Peters TJ, Golding J. The epidemiology of childhood eczema: II Statistical analyses to identify independent early predictors. *N Paediatric Perinatal Epidemiology* 1987;1:80-94
126. Olesen AB, Ellingsen AR, Oleses H, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *Br Med J* 1997;314:1003-1008
127. Williams H, Strachan D, Hay R. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ* 1994;308:1132-1135.
128. Schäfer T, Vieluf D, Behrendt H, Krämer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy* 1996;51:532-539
129. Olesen A, Ellingsen AA, Schultz Larsen F, Olholm Larsen P, Veien N, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis may be linked to whether a child is first or second born and/or the age of the mother. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:457-460
130. Nickoloff BJ, Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:535-546.

131. Tsai JC, Feingold KR, Crumrine D et al. Permeability barrier disruption alters the localization and expression of TNF/protein in the epidermis. *Arch Dermatol* 1994;286:242-248
132. Proksch E, Brasch J, Sterry W. Integrity of the permeability barrier regulates epidermal Langerhans cell density. *Br J Dermatol* 1996;134:630-638
133. Liou A, Elias PM, Grunfels C et al. Amphiregulin and nerve vfactor expression are regulated by barrier status in murine epidermis. *J Invest Dermatol* 1997;108:73-77
134. Grunfeld C, Adi S, Soued M et al. The search for mediators of the lipogenic effects of tumor necrosis factor: potential for interleukin-6. *Cancer Res* 1990;50:4233-4238
135. Lee SH, Elias PM, Feingold KR, Mauro T. A role for ions in barrier recovery after acute perturbation. *J Invest Dermatol* 1994;102:976-979
136. Geilen CC. Pathways of ceramides signaling in human skin in sphingolipids in epithelial homeostasis. *Teupitzer colloquium, Teupitz Aug. 27-29. 1998*
137. Vickers CFH. Factors influencing the prognosis of infantile eczema. *Brit Assoc Dermatol Sheffield* 1970
138. Wilhelm KP, Maibach HI. Factors predisposing to cutaneous irritation. *Dermatol Clin* 1990;8:17-22
139. Coenraads PJ, Span L, Jaspers JP, Fidler V. Intensive patient education and treatment program for young adults with atopic eczema. *Hautarzt* 2001; 52:428-433.
140. Salzer B, Schuch S, Rupprecht M, Hornstein OP. Group sports as adjuvant therapy for patients with atopic eczema. *Hautarzt* 1994;45:751-755

Tratamiento tópico de la dermatitis atópica

F.J. ORTIZ DE FRUTOS

INTRODUCCIÓN

La separación del tratamiento de la dermatitis atópica (DA), en procedimientos para evitar sus desencadenantes, su tratamiento tópico y su tratamiento sistémico, tiene algo de artificial, aunque sea útil desde un punto de vista didáctico o clarificador. La mayoría de pacientes van a ser tratados de una forma integrada: siempre se emplean las medidas preventivas, la mayoría de pacientes que acuden a la consulta son tratados con tratamientos tópicos y sólo una pequeña parte de pacientes requieren tratamiento por vía oral o parenteral. En la Tabla I se ofrece un esquema del tratamiento en función de la gravedad del brote de la DA. En la Tabla II se ofrecen indicaciones en función del tipo de eccema agudo, subagudo o crónico predominante.

En los últimos tiempos han cobrado gran relevancia las revisiones sistemáticas de los temas, mientras que las revisiones que aportan la experiencia o el punto de vista del autor(es) son criticadas. En el tratamiento de la dermatitis atópica hay tales lagunas de conocimiento, que si adoptáramos un procedimiento estricto de revisión sistemática (limitándonos sólo al conocimiento proveniente de los ensayos clínicos aleatorizados), no podríamos abordar bastantes de los procedimientos más frecuentemente empleados en estos pacientes. A pesar de ello, una parte importante de lo recogido en este capítulo proviene de la excelente y reciente revisión sistemática llevada a cabo por Hoare y cols. (1).

HIDRATANTES Y EMOLIENTES

Comencemos con una aclaración terminológica. Sustancias hidratantes son aquellas que aumentan el contenido en agua de la capa córnea. Sustancias emolientes son aquellas que la hacen menos áspera y más flexible. Lo que ocurre es que muchos emolientes basan su acción en el aumento del contenido de agua de la epidermis, por lo que algunos autores emplean ambos términos indistintamente.

Tabla I. Esquema clásico de tratamiento de la dermatitis atópica

Notas:

- No existe un esquema universalmente aceptado de tratamiento de la dermatitis atópica. Las diferencias entre distintas escuelas son importantes. Organismos como el Grupo Europeo de Dermatitis Atópica aún no han podido consensuar una guía de tratamiento.
- En torno al uso de los corticoides tópicos existen dos escuelas. Una recomienda el uso de corticoides lo más suaves posibles para reducir el riesgo de efectos secundarios. La otra preconiza el uso de corticoides de potencia media-alta para reducir los tiempos de tratamiento, logrando con ello menores efectos adversos.
- Yo veo el tratamiento de la DA como algo aditivo, similar a una escalera en la que se van ascendiendo escalones. Normalmente en función de la intensidad del cuadro vamos añadiendo cosas, aunque esto tiene sus excepciones.
- La clasificación por gravedad es aproximada.
- No incluye los inmunomoduladores tópicos porque en Europa sólo están disponibles durante los ensayos clínicos.

DA leves (SCORAD < 25)

- 1- Evitar los desencadenantes conocidos de la DA. Principalmente la deshidratación con emolientes-hidratantes.
- 2- Corticoides tópicos. Tiendo a emplear los de potencia media-alta no fluorados al comienzo del tratamiento y luego bajar a los de potencia media-baja como mantenimiento o en brotes de muy pequeña intensidad.
- 3- Antihistamínicos "clásicos" por vía oral. Aunque de eficacia discutida los empleo por la noche como forma de disminuir el rascado en la cama (el más difícil de controlar) y mejorar la calidad del sueño.

DA moderadas (SCORAD: 25-50). Seguimos añadiendo cosas

- 1- Antibióticos vía oral (generalmente amoxicilina/clavulámico). Para brotes "agudos"

o con lesiones muy exudativas o con presencia de foliculitis. Si hay lesiones predominantes en cara o cuello se puede probar a emplear antibióticos imidazólicos por vía oral para la malasezia furfur.

2- Corticoides de potencia alta. En ciclos muy cortos y bajo estrecho control en zonas muy liquenificadas. Cambiando rápidamente a los de potencia media no fluorados.

3- Corticoides vía oral. En ciclos cortos (3-4 semanas) y descendentes. Generalmente a dosis iniciales de 0,5 mg/Kg/día de prednisona. Cuanto menos, mejor, pero en muchos enfermos son imposibles de evitar.

4- Fototerapia. Generalmente PUVA (UVB sólo si hay contraindicación de psoralenos). Niños mayores de 10 años. Mi experiencia no es muy buena por las condiciones poco idóneas de nuestro aparato. Si los ciclos con corticoides orales se repiten.

DA graves (SCORAD > 50). Casos desesperados

El problema los plantean los pacientes en los que se repiten de forma frecuente los ciclos de prednisona oral y en cuanto que se baja la dosis rebrotan de forma florida. Un reducido número de pacientes se encuentra en esta situación de forma casi continua.

1- Ciclosporina oral. Solemos comenzar con 3,5 mg/Kg/día. Dosis máxima 5 mg/Kg/día. Disminución lenta y paulatina de la dosis.

Control analítico mensual con bioquímica elemental y tensión arterial. En algunos casos hemos mantenido más de un año por rápida reaparición de las lesiones tras la retirada.

2- Si no funciona esto se intenta "lo que sea." Hemos ensayado ocasionalmente fotoféresis (4 pacientes), azatioprina (2 enfermos), ciclofosfamida (1 enfermo).

Tabla II. Tratamiento del eccema según su estadio clínico.

Eccemas agudos.

Ante cualquier eccema exudativo, muy vesiculoso y/o con costras lo primero es el uso de lociones astringentes. Los más utilizados son la soluciones acuosas de sulfato de zinc al 1 por mil, sulfato de cobre al 1 por mil o permanganato potásico al 1 por 32.000. Se pueden utilizar en forma de baños o fomentos 2-3 veces/día. No suelen requerirse más de 3-4 días. Los corticoides tópicos se emplearán en forma de lociones o cremas, no deben emplearse polvos, pomadas o ungüentos. Generalmente se comienza por los de potencia alta o media y en cuanto se puede, se pasa a otros menos potentes. Excepciones a esto serían la cara, las flexuras o el escroto, en donde no deberían emplearse más que corticoides de baja potencia como el acetato de hidrocortisona o la nueva generación de corticoides no fluorados (aceponato de hidrocortisona o metil-prednisolona, butirato-propionato de hidrocortisona, furoato de mometasona...).

Eccemas subagudos.

Requieren corticoides en forma de cremas o pomadas. Si aún persiste algo de exudación, pueden emplearse pastas astringentes del tipo de la pasta Lassar (vaselina 25%, lanolina 25%, almidón 25% y talco 25%) o la pasta al agua de óxido de zinc (óxido de zinc 25%, glicerina 25%, talco 25%, agua 25%). Las cremas y pomadas hidratantes (la simple vaselina por ejemplo) son útiles si no hay más que descamación. Aún se emplean algunos reductores del tipo de las breas y alquitranes, tanto solas como en combinación con los corticoides. El más empleado es el ictiol o ichthamol. Hay que estar alerta sobre su posible efecto fototóxico.

Eccemas crónicos.

Corticoides tópicos con vehículos en forma de pomada o ungüento. Son útiles emplear los de máxima potencia (clobetasol) bajo oclusión con lámina de plástico. En este caso no debe realizarse durante más de 7-12 días y siempre pensando que según la zona de piel y lo extenso de la zona puede haber intensa absorción sistémica del corticoide, con la consiguiente inhibición del eje hipofisario-suprarrenal. Es indispensable una buena hidratación de la piel con cremas o pomadas humectantes.

La piel seca es una de las características más frecuentes de la piel de los pacientes con dermatitis atópica. Tanto es así que se la considera uno de los criterios diagnósticos de la misma (2). La sequedad de la piel puede desencadenar inflamación y viceversa (3). Por lo tanto, este tipo de productos al combatir la sequedad cutánea por un lado mejoran la apariencia y el tacto de la piel pero, además de la mejora estética, tienen una acción farmacológica, al reducir la pérdida insensible transepidérmica de agua (4). De forma global, estas sustancias reducen la descamación y aumentan la cantidad de agua de la capa córnea.

La sequedad cutánea tiene varias consecuencias. Por un lado, al tener menor flexibilidad, la piel se cuartea con mayor facilidad, fundamentalmente en las zonas articulares. Por otro lado, la función barrera de la capa córnea empeora. Con ello la evaporación del agua desde la epidermis, la pérdida transepidérmica de agua, es mayor. Por otra parte, se ha demostrado que las bacterias (sobre todo *Staphylococcus aureus*) se adhieren mejor a la superficie de la piel seca. Existe una considerable evidencia de que la causa de la piel seca en los pacientes con dermatitis atópica se debe a una alteración de los lípidos epidérmicos, principalmente de las ceramidas 1 y 3.

Hay varias razones posibles para emplear hidratantes en la DA. Una consistiría simplemente en mejorar el aspecto y el tacto de la piel de los pacientes con DA. Otra razón puede ser el aliviar su prurito y la sensación de ardor o escozor que presentan. La mayor parte de los autores consideran que el uso continuado de sustancias hidratantes reduce las necesidades de corticoides tópicos (5) y se incluyen entre los fármacos de primera línea prácticamente en todas las guías de tratamiento de la DA (6,7). Por otra parte, reducen el tiempo necesario para reparar la capa córnea alterada en los ecemas de contacto, tanto los irritativos como los alérgicos, que tan frecuentes son en los pacientes con DA (8). Es posible que presenten una débil capacidad antiinflamatoria e incluso que prevengan la infección secundaria de las lesiones. Otras cuestiones abiertas son si los hidratantes previenen o aumentan el número de sensibilizaciones en estos pacientes, o si alargan los tiempos libres de brotes.

A pesar de todas estas cuestiones abiertas sólo se han realizado un puñado de ensayos clínicos aleatorizados (9,10,11,12,13,22). Los productos hidratantes y emolientes siguen la ley de investigación inversa de Dermatología, por la que la cantidad y calidad de la evidencia científica sobre un grupo de fármacos es inversamente proporcional a su uso en la práctica (1).

Los productos hidratantes más empleados son mezclas de agua y grasas. Como regla general a mayor contenido en agua y menor en grasa, menor capacidad hidratante. Por ello a igualdad de componentes las cremas más evanescentes y las lociones tienen una menor efectividad que las pomadas.

Existen una serie de "reglas" que deben observarse en el uso de estos productos. Una de las principales es "la regla de los 3 minu-

Dermatitis Atópica

tos", que sugiere que cualquier producto hidratante actúa mucho mejor si es aplicado inmediatamente tras el baño o la ducha, con la piel ligeramente húmeda (14). La capa grasa sobre la piel evita la evaporación de agua facilitada por el baño; además el agua facilita la penetración de los productos hidratantes en la capa córnea. Los productos más recomendables son la vaselina o los productos con mayor contenido graso y más compactos. Deben evitarse las lociones y los aceites.

Los mecanismos de acción que se les suponen a este tipo de productos son tres. La oclusión impide la evaporación del agua a través de una nueva barrera lipídica. Sustituyen o ayudan a la síntesis del componente lipídico de la sustancia intercelular de los corneocitos. Finalmente, aumentan la cantidad de agua contenida en la capa córnea gracias al empleo de sustancias humectantes, de alta capacidad higroscópica, que captan y atrapan agua (4).

En el laboratorio pueden lograrse medidas objetivas no invasivas de la eficacia de los productos hidratantes mediante aparatos que miden la pérdida transepidérmica insensible de agua, la impedancia, la conductancia, y la capacitancia cutánea.

Productos hidratantes más utilizados

La vaselina es una mezcla semisólida de hidrocarburos que se obtiene mediante el refinado y eliminación de las ceras de aceites minerales pesados. Se comercializa en formas líquidas o sólidas. Las primeras son particularmente útiles para el tratamiento de zonas amplias del cuerpo usándola con la piel húmeda inmediatamente tras la ducha o el baño.

Se encuentra entre los más eficaces pese a que sus mecanismos de acción se conocen sólo parcialmente (15). Por un lado disminuye la evaporación de agua a través del estrato córneo a pesar de que lo hace de forma diferente a como lo hacen otras barreras impermeables, como un guante de goma. No sólo no impide la reparación de dicho estrato sino que la facilita mientras se integra en el espesor de la sustancia intercelular de los corneocitos. Por otro lado, no es irritante y protege contra la acción irritante de otros productos como los detergentes (16).

La principal desventaja para el uso de la vaselina es el tacto graso

que deja en la piel, que la hace poco atractiva para un buen número de pacientes. Otro de sus puntos flacos es su capacidad de producir comedones y acné en la zona de aplicación, aunque este hecho ha sido cuestionado recientemente por Kligman (17).

Tratando de evitar el tacto grasoso de productos como la vaselina se han ido introduciendo en el mercado diferentes productos. Uno de los primeros fue la lanolina, una mezcla de alcoholes y ácidos grasos esterificados de alto peso molecular que provienen de la destilación de la lana.

Los alcoholes de la lana actúan aparentemente de forma similar a la de la vaselina, mezclándose con las grasas del estrato córneo dañado (18). Su mayor inconveniente reside en su capacidad sensibilizante. No se conoce el porcentaje de personas de la población general que son alérgicas a este producto, aunque sí sabemos que del 1 al 2,6% de los pacientes a los que se realizan pruebas alérgicas epicutáneas lo son (19). En España los datos más recientes muestran un 0,63% de sensibilización (20). De cualquier forma hay dos hechos claros. Primero, la alergia a la lanolina es mucho más frecuente entre pacientes con dermatitis de estasis en miembros inferiores, sobre todo si tienen úlceras. Segundo, el grado de sensibilización entre los pacientes parcheados ha ido disminuyendo con los años. Es posible que por el uso de productos más purificados o simplemente porque el uso de estos compuestos ha ido disminuyendo.

Una generación de hidratantes que incluyen el cetil y el estearil alcohol, el miristato o el palmitato isopropílico, han disminuido igualmente la sensación grasa residual encima de la piel, a la vez que tienen una bajísima capacidad de sensibilización. Sin embargo, son ingredientes relativamente caros si se los compara con los previos. En general puede afirmarse que estos compuestos son más aceptables cosméticamente para la mayoría de pacientes pero difícilmente igualan en capacidad de hidratación a los productos más oclusivos y grasos (21).

El colesterol, los ácidos grasos libres y las ceramidas son los componentes fundamentales de la barrera lipídica, necesarios para mantener la permeabilidad epidérmica. Este hecho estructural ha llevado a numerosas casas de dermocosmética a hacer de estos tres los ingredientes fundamentales de los más modernos y sofisticados

Dermatitis Atópica

productos para la hidratación. No obstante, no han demostrado ser superiores a la vaselina, al menos en lo referente a la dermatitis irritativa de contacto experimental (22).

Los humectantes son agentes que se añaden a estas formulaciones por su capacidad higroscópica. Se les supone capaces de incrementar la proporción de agua contenida en la capa córnea. Pertenecen a esta categoría sustancias como la glicerina, el propilenglicol o los distintos compuestos de sorbitol.

La glicerina actúa formando un reservorio dentro del estrato córneo que se supone dificulta la cristalización y la solidificación de las grasas, manteniendo su estructura de bicapa lipídica fluida.

La urea tiene una función humectante a bajas concentraciones mientras que si se aumenta la concentración resulta queratolítica. Al igual que otros productos hidratantes, se ha demostrado que cremas conteniendo urea a concentraciones bajas reducen la susceptibilidad de los pacientes con dermatitis atópica a los irritantes (23). Sin embargo, a concentraciones elevadas y en zonas de eccema pueden producir picor y escozor en estos pacientes, por lo que ha de emplearse con precaución en pacientes con brotes intensos o agudos de DA.

En general, todos los humectantes funcionan bastante bien cuando la humedad ambiental es elevada, ya que atrapan moléculas de agua ambientales y las atraen hacia la epidermis. En cambio en condiciones de muy baja humedad relativa del aire tienen un efecto opuesto al deseado, ya que extraen agua de la epidermis (20).

Beneficios de los productos hidratantes

Como se ha comentado previamente, los datos objetivos extraíbles de ensayos clínicos aleatorizados publicados en la literatura son muy escasos.

Quizás una de las conclusiones más interesantes es a la que llegaron Hanifin y cols. (12) al comparar los efectos de añadir una crema hidratante al tratamiento de la DA con una loción de desonide al 0,05%. Demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que se aplicaba 3 veces al día Cetaphil Crema durante 3 semanas frente al que no usaba ningún hidratante.

Wilhelm y cols. (13) realizaron un ensayo clínico en el que se de-

mostraba superior una crema hidratante con urea al 10% que esa misma crema sin urea. La ventaja se demostró al valorar el componente de eritema y de induración de la valoración clínica, pero no a nivel del marcador global de situación clínica.

Larregue y cols. (9) obtuvieron igualmente diferencias significativas en la reducción del eritema y la liquenificación de las lesiones de niños con DA a favor de una crema con lactato amónico al 6% al compararla con esa misma crema sin dicho componente.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la valoración de las lesiones por parte de los investigadores ni de los pacientes que fueron tratados con una crema que contenía urea al 5% frente a otra que contenía urea al 4% y cloruro sódico al 4% (11). Tampoco había diferencias en los datos obtenidos por estudios no invasivos del contenido de agua de la capa córnea de los pacientes.

Tampoco se mostró significativamente superior una crema o/w (Moisturel) frente a otro producto w/o (Eucerin) (10).

Efectos adversos de los productos hidratantes

En el ensayo clínico de Kantor y colaboradores (10) sólo se refiere una reacción adversa en 1 de los 50 pacientes del estudio, que refería sensación de ardor en la zona de la crema o/w. En el resto de estudios o no se informa de efectos adversos, o estos eran comparables en número para ambos tratamientos. Son escasos en número y de pequeña entidad: aproximadamente un 5% de los pacientes del ensayo de la crema con o sin urea al 10% referían ardor transitorio tras la aplicación del producto hidratante. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la foliculitis por oclusión o a las quejas de resbalones por el uso de estos productos en la bañera (13).

Aunque el pequeño número de pacientes y la corta duración de los estudios hace improbable la aparición de casos de eccema alérgico de contacto por estos productos durante el periodo de seguimiento, éste es uno de los problemas principales del gran número de productos hidratantes/emolientes que emplean estos pacientes a lo largo de sus vidas. Al igual que para los pacientes no atópicos los cosméticos son el origen de sensibilización principalmente a las fragancias y a los conservantes.

El número de pacientes con DA que está sensibilizado a estos pro-

Dermatitis Atópica

ductos suele subestimarse en la clínica diaria. Sin embargo, en una serie francesa de 137 niños y adolescentes con DA el 43% presentaba alguna alergia de contacto, el 4,4% estaba sensibilizado a las fragancias, el 4,4% a la lanolina, el 2,6% al bálsamo del Perú y el 2,6% a otros productos emolientes (24).

CORTICOIDES TÓPICOS

Historia y generalidades de los corticoides

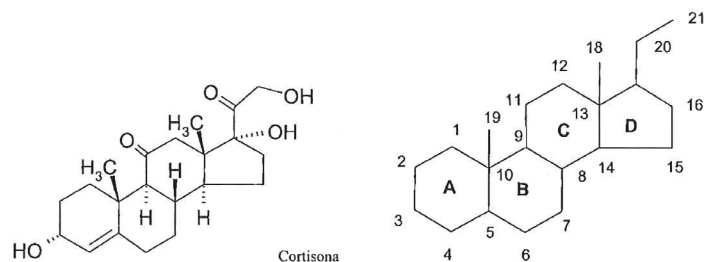
La introducción de la hidrocortisona en 1952 constituyó una verdadera revolución en el tratamiento de las dermatosis inflamatorias, entre ellas la DA. Sulzberger y Witten fueron los primeros en emplear el compuesto F de Kendall en este proceso y desde entonces se ha convertido en la piedra angular de la terapéutica de la DA, tanto en adultos como en niños (25). (Tabla III).

Tabla III. Índices de penetración de la hidrocortisona para cinco localizaciones anatómicas (tomado de Wester y Maibach) (49).

Localización	Índice de penetración de la hidrocortisona
Genitales (escroto)	40
Extremidades superiores (antebrazo)	1
Piernas	0,5
Tronco	2,5
Cabeza	5

Desde el principio existió una imparable carrera por aumentar la escasa potencia antiinflamatoria que exhibía la hidrocortisona. En 1955 se introdujo un derivado fluorado en posición 9 α , la fluorohidrocortisona, que aumentaba la potencia antiinflamatoria a la vez que sus efectos adversos. También en este año se comenzaron a comercializar derivados con doble enlace entre los carbonos 1 y 2 de la molécula (figura I), con lo que se conseguía un aumento en la acción glucocorticoide y una disminución en el efecto mineralcorticoi-

Fig 1. Estructura de los corticoides en general y de la cortisona en particular.



de que tienen todos los corticoides (26). Con estos adelantos en 1958 se introdujo el acetónido de triamcinolona. Con él y otros derivados halogenados se inauguró la segunda generación de corticoides, caracterizada por una potencia de 4 a 6 veces superior a la de la hidrocortisona y que químicamente se distinguen por ser halogenadas, deshidrogenadas, y esterificadas (27).

A finales de los años sesenta aparece la tercera generación de corticoides en los que se esterifica el carbono C17 con diferentes cadenas laterales. Con ello hay un aumento espectacular de potencia, aunque también se incrementan los efectos adversos. Representantes de esta generación serían el valerato de betametasona, considerado el "gold estándar" actual de los corticoides tópicos, y el propionato de clobetasol, el corticoide tópico más potente que existe, 1000 veces superior a la hidrocortisona.

La cuarta generación de corticoides aparece en los años ochenta, en un intento de disociar la eficacia clínica de la producción de efectos adversos. A esta generación pertenecen derivados no fluorados de la hidrocortisona, como el 17-butilato o el 17-valerato de hidrocortisona. Tienen una potencia intermedia con efectos adversos similares a los producidos por la hidrocortisona, de efectividad mucho menor. Esta disociación se debe a su rápido metabolismo en la piel y en la sangre a hidrocortisona por la acción de diferentes esterasas.

Otros corticoides posteriores algo más potentes y también con bajos efectos adversos derivan de otras moléculas distintas de la hidrocortisona. Se pueden agrupar por su rápida metabolización a productos inertes o de muy baja actividad por las esterasas de la piel, la sangre o el hígado. Entre ellos incluiríamos al prednicartrato, al aceponato

Dermatitis Atópica

de metilprednisolona, al furoato de mometasona o el propionato de fluticasona (no comercializado en forma tópica en España). (Figuras II y III).

Potencia de los corticoides tópicos

Para evaluar la potencia de los corticoides en términos de eficacia y producción de efectos adversos se han ido desarrollando distintos modelos experimentales *in vivo* tanto en animales como en humanos.

En animales de experimentación (28,29) puede determinarse la potencia de cada molécula inhibiendo la inflamación producida por la aplicación de diversos irritantes (aceite de ricino, carragenina, cantaridina o cloruro pícrico), la irradiación con luz ultravioleta o la aplicación de sustancias de elevada capacidad de sensibilización alérgica retardada (dinitroclorobenceno o diisocianato de tolueno). Igualmente puede evaluarse su efecto antimitótico-antiproliferativo mediante el recuento del número de mitosis del epitelio vaginal de las ratas, o la reducción de la capacidad proliferativa de los epitelios animales tras el decapado del estrato córneo con cinta adhesiva, radiación ultravioleta o la instauración de un déficit de ácidos grasos esenciales en ratones desnudos.

En animales también puede medirse el grado de atrofia provocado por los corticoides tópicos mediante la histomorfometría de biopsias de cola de ratón, piel de cerdo, u orejas de rata. De la misma manera, se puede ver la interferencia de la aplicación de corticoides con la curación de heridas o ampollas.

En humanos (30, 31) se deben emplear técnicas no invasivas. La más conocida y extendida es la prueba de vasoconstricción o blanqueamiento de

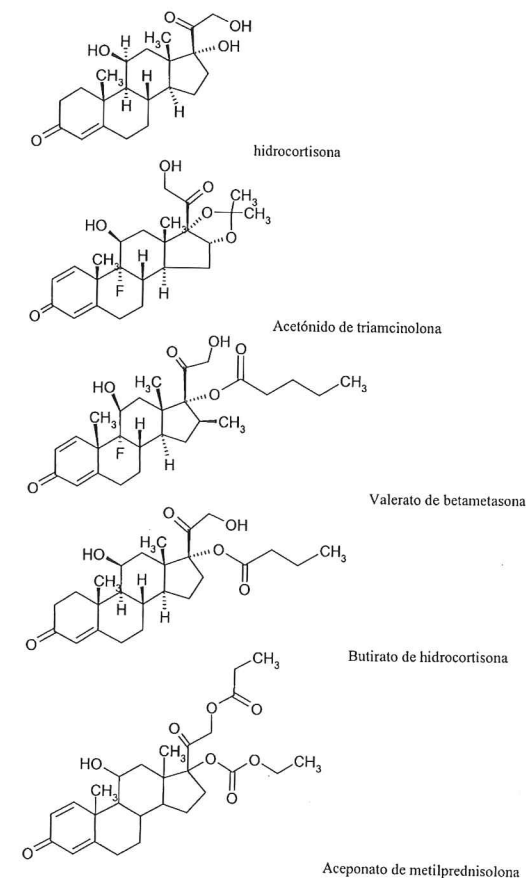


Fig 2. Ejemplos de las estructuras de las diferentes generaciones de corticoides tópicos.

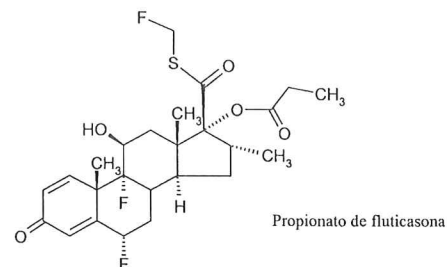
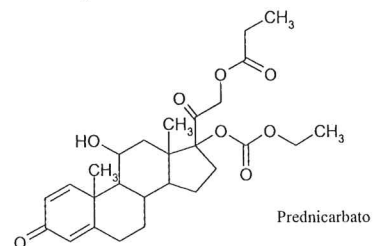
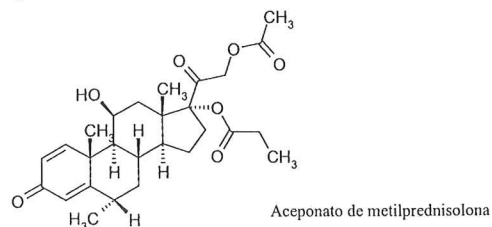
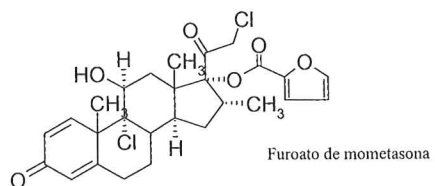


Fig 3. Estructuras de los corticoides tópicos de más reciente introducción. Todas tienen un elevado cociente beneficio/riesgo

McKenzie-Stoughton. El blanqueamiento cutáneo se correlaciona bien con la eficacia del preparado en términos de biodisponibilidad a través de la capa córnea y potencia intrínseca del producto. Además de estos factores depende de la concentración del producto (aunque no de forma lineal sino exponencial con un nivel máximo de meseta), del lugar de aplicación y del tipo de vehículo utilizado (que condiciona la penetración percutánea). Consiste en valorar el grado de blanqueamiento provocado tras 8-96 horas de la aplicación de un corticoide. Inicialmente se hacía mediante una escala subjetiva analógica y más recientemente mediante fotometría de reflexión, determinación infrarroja, determinación de conductividad dérmica o láser-Doppler. Deben realizarse curvas temporales de vasoconstricción para comparar dos productos convenientemente. Con este tipo de prueba se han establecido las clasificaciones de potencia de los corticoides más extendidas (32) (Tabla IV).

En realidad la prueba de vasoconstricción no está midiendo de forma directa la capacidad antiinflamatoria de los productos. Existen pruebas para evaluar la potencia del producto para inhibir la reacción irritativa provocada por el aceite de ricino o el queroseno o el eritema producido por el ácido sórbico o la luz ultravioleta. De forma idéntica en los pacientes sensibilizados previamente puede compararse el tiempo de curación de la dermatitis alérgica de contacto.

Los efectos secundarios que pueden medirse de forma experimental son la atrofia cutánea, la inducción de acné y la supresión de la producción endógena de cortisol. El método más empleado actualmente para determinar el grado de atrofia producido es el de la cámara de Dühring. Consiste en la aplicación del corticoide a ensayar bajo oclusión tres semanas, y luego determinar el espesor de la

Dermatitis Atópica

Tabla IV. Potencia de los corticoides tópicos (modificada de de Miller y Munro (32))

Potencia muy baja

Dexametasona 0,1-0,2%
Fluocortinbutilo 0,75%
Hidrocortisona acetato 1-2,5%
Metilprednisolona acetato 0,25%

Potencia intermedia

Alclometasona dipropionato 0,05%
Beclometasona dipropionato 0,025% (loción)
Beclometasona salicilato 0,025%
Betametasona valerato 0,1%
Betametasona benzoato 0,025%
Betametasona dipropionato 0,05% (loción)
Betametasona valerato 0,05% (loción)
Clobetasol butirato 0,05%
Desoximetasona 0,05%
Fluclorolona acetónido 0,025%
Flumetasona pivalato 0,025%
Fluocinolona acetónido 0,01%
Fluocinolona acetónido 0,025%
Fluocortolona 0,2%
Flupamesona 0,3%
Flurandrenolona 0,05%
Halometasona 0,05%
Hidrocortisona butirato 0,1%
Hidrocortisona aceponato 0,1%
Hidrocortisona valerato 0,2%
Triamcinolona acetónido 0,04%

Potencia alta

Amcinónido 0,1%
Beclometasona dipropionato 0,025% (unguento y crema)
Betametasona benzoato 0,025% (gel)
Betametasona dipropionato 0,05% (unguento y crema)
Betametasona valerato 0,1% (unguento y crema)
Budesonida 0,025%
Desonida 0,05%
Desoximetasona 0,25%
Diflurasona diacetato 0,05%
Diflurasona diacetato 0,1%
Diflucortolona valerato 0,1%
Fluclorolona acetónido 0,2%
Fluocinolona acetónido 0,2%
Fluocinónido 0,05%
Fluprednilidén acetato 0,1%
Fluticasona propionato 0,05%
Metilprednisolona aceponato 0,1%
Mometasona furoato 0,1%
Prednicarfaato 0,25%
Triamcinolona acetónido 0,1%

Potencia muy alta

Betametasona dipropionato 0,05%
Clobetasol propionato 0,05%
Diflurasona diacetato 0,05%
Diflucortolona valerato 0,3%
Halcinónido 0,1%
Halobetasol propionato 0,05%

piel mediante técnicas no invasivas (ultrasonidos o medición del espesor del pliegue cutáneo con una galga).

Mecanismo de acción de los corticoides

La acción de los corticoides se realiza mediante receptores citoplásmicos específicos (figura IV). Existen dos tipos diferenciados que

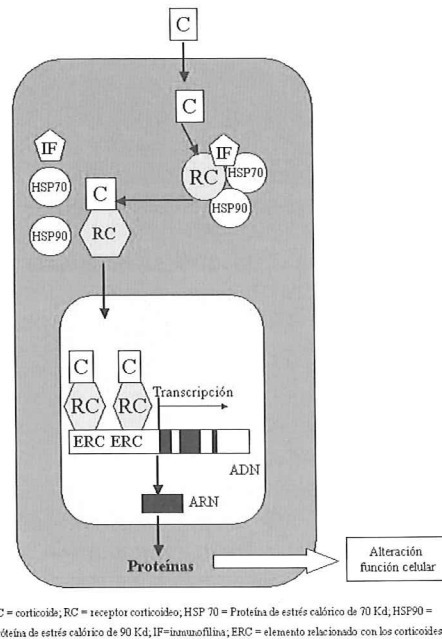


Fig 4. Mecanismo de acción de los corticoides.

median la acción glucocorticoide y la mineralcorticoide. El receptor glucocorticoide está presente en prácticamente todos los tejidos y pertenece a la superfamilia de proteínas receptoras de las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas, la vitamina D y los retinoides (33). La activación de estos receptores conduce a la regulación de la expresión de diferentes genes, promoviendo o reprimiendo la síntesis de diferentes proteínas.

Actualmente el receptor ha sido clonado y se conoce su estructura. Se trata de una glucoproteína compuesta por 777 aminoácidos en la que el dominio modulador representa la mitad aminoterminal del receptor, el dominio de unión al ADN se localiza centralmente y contiene unos 70 aminoácidos y el dominio adyacente de unión a los corticoesteroides, localizado en el extremo carboxiterminal, ocupa un tercio de la molécula (27).

El corticoide entra en las células por difusión pasiva y se une específicamente al receptor a nivel del dominio carboxi-terminal. Dicha unión produce un cambio conformacional en el receptor que permite su migración dentro del núcleo celular a

la vez que se libera de las proteínas a las que está asociado: la proteína de estrés térmico de 70 Kd (HSP70), la proteína de estrés térmico de 90 Kd (HSP90) y una inmunofilina de la familia de proteínas intracelulares que se unen a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus y rapamicina) (34,35).

El complejo corticoide-receptor entra en el núcleo, donde se une al ADN en la proximidad de secuencias que flanquean por el extremo 5' a unos genes denominados "elementos de respuesta a los glucocorticoides" (ERC). Se sabe que se unen en secuencias GGTA-CAnnnTGTTCT, dónde n es cualquier nucleótido.

La unión a estas secuencias de ADN conlleva el aumento o la disminución de la expresión de los genes adyacentes. En el primer caso (inducción) los corticoesteroides aumentan la transcripción y/o estabilidad del ARN mensajero que es traducido en los ribosomas dando lugar a la proteína correspondiente. En el segundo caso (re-

presión) los corticoesteroides disminuyen o anulan la expresión de determinados genes en el momento de su transcripción, interactuando con los factores nucleares necesarios para la activación del gen. Uno de los mecanismos de represión mejor conocidos es la interacción con uno de los miembros de la familia de regulación de la transcripción Fos y Jun, la proteína activadora 1 (AP1). El receptor de los corticoides se une a la AP1 impidiendo el acoplamiento de ésta al ADN, imposibilitando su acción activadora. Otro de los factores de transcripción inhibidos es el NF-KB. Por ambos caminos se inhibe la expresión de diferentes citoquinas proinflamatorias y colagenasas.

En otros casos los corticoesteroides ejercen sus efectos después de la transcripción, bien aumentando la degradación del RNA mensajero, bien inhibiendo la síntesis o secreción de la proteína correspondiente.

Dos de las células donde las acciones de los corticoides son más relevantes son las células endoteliales y los linfocitos T.

Los corticoides afectan a las células endoteliales de forma que su activación, vital para el proceso inflamatorio, es inhibida. Al inhibir la expresión de diferentes moléculas de adhesión en la superficie de estas células: ELAM-1, ICAM-1 y HLA-DR, se disminuye la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias (35).

En los linfocitos T se inhibe la síntesis de interleucinas 1, 3, 4 y 6, así como de interferón α y el factor de necrosis tumoral. En la fase de activación del linfocito T, los corticoesteroides inhiben la fosforilación de la tirosina, pero no la activación de la proteincinasa C ni el flujo de calcio hacia el interior de la célula. También se inhiben pasos más distales en la vía de activación dependiente del calcio, tales como la calmodulincinasa II dependiente de calcio. Los corticoesteroides también inhiben la unión de las proteínas nucleares (factores de transcripción) al promotor de la interleucina 2. Además de la inhibición de la transcripción, aumentan la producción de enzimas RNAasas, lo que da lugar a una gran disminución del ARN mensajero para la interleucina 2 en los ribosomas y una disminución de su producción de interleucina 2 (27,35).

Los corticoides inhiben más la acción de los linfocitos (tanto Th1 como Th2) y los monocitos que la de los polimorfonucleares, las células plasmáticas o los linfocitos B (36).

Efectos adversos de los corticoides tópicos

Efectos adversos locales (37)

La aparición de los efectos adversos locales de los corticoides depende de una serie de factores:

1. La potencia del preparado. En general a mayor potencia mayor probabilidad de aparición de efectos secundarios.
2. La edad. La aparición de estrías de distensión es más frecuente en adolescentes o adultos jóvenes, mientras que la atrofia cutánea y la aparición de púrpura y las telangiectasias es más propia de ancianos.
3. La zona de aplicación. Las áreas de piel más fina (cara, laterales, genitales...) son más proclives a la aparición de efectos adversos.
4. El empleo de oclusión en el tratamiento.

La atrofia cutánea es el más frecuente de los efectos secundarios producidos por los corticoides. Se caracteriza por un aspecto brillante y más transparente de la piel, aparición de telangiectasias y estrías. Se debe a la acción de los mismos sobre los receptores celulares de los queratinocitos, los fibroblastos y las células endoteliales. Se manifiesta por un adelgazamiento tanto de la capa córnea como del estrato de Malpigio, con un aplanamiento de las crestas interpapilares. Los queratinocitos se reducen de tamaño y hay una disminución del número de células de Langerhans epidérmicas. Los melanocitos se alteran funcionalmente reduciendo su actividad de transferencia de melanosomas a los queratinocitos.

La dermis presenta una reducción del espesor que cursa paralela a la reducción de los haces de colágeno, aunque éste es un fenómeno tardío, debido a la larga vida de los filamentos de colágeno. La afectación de las fibras elásticas es escasa.

Casi desde el comienzo del tratamiento con corticoides hay una reducción y alteración de la composición de los proteoglicanos de la sustancia fundamental de la dermis. Los corticoides inhiben la síntesis fibroblástica de procolágeno, ácido hialurónico y glucosaminoglicanos. Por otra parte, pueden aumentar la degradación de las fibras de colágeno debido a la inducción de colagenasas y otras metaloproteinasas. La alteración arquitectural de la dermis lleva a la aparición clínica de telangiectasias y la tendencia a la púrpura.

Dermatitis Atópica

La atrofia es parcialmente reversible. A partir de un cierto punto ya no hay vuelta atrás completa. Puede ser muy evidente. Es un fenómeno frecuente en tratamientos realizados a más de 3-4 semanas con corticoides de elevada potencia, sobre todo en zonas de piel fina o pliegues. En ancianos, la atrofia y la púrpura son particularmente evidentes en las zonas de elastosis solar previa.

La rubeosis facial con o sin aparición de las pústulas características de la rosácea son otra complicación posible en tratamientos con corticoides fluorados potentes en el área de la cara. En los pacientes con rosácea aunque existe una mejoría inicial con la aplicación de corticoides tópicos, puede aparecer un fenómeno de rebote muy intenso tras su retirada.

La aparición de brotes de pústulas inflamatorias, que cursan de forma monomorfa y sin lesiones comedonianas es denominada acné corticoideo. Puede aparecer en cualquier zona del organismo, aunque es más frecuente en la espalda, los hombros y la cara. Suelen curar sin cicatriz tras la suspensión del tratamiento.

El granuloma glúteo consiste en la aparición de pústulas y nódulos violáceos debidos al uso de corticoides potentes fluorados bajo la oclusión del pañal. Aparece tanto en bebés como en adultos incontinentes.

La hipertrichosis localizada en la zona de aplicación del corticoide es una complicación rara que puede tardar en desaparecer más de un año tras la retirada del tratamiento.

Los párpados son una zona particularmente proclive a los efectos adversos de los corticoides. Hay que tener en cuenta que pueden elevar la presión intraocular produciendo un glaucoma secundario. Por lo tanto se tratará siempre de emplear corticoides de potencia lo más baja posible y por el menor tiempo posible.

Los corticoides tópicos pueden modificar las características clínicas de numerosas dermatosis como la sarna o las dermatofitosis haciendo particularmente difícil su tratamiento. Están contraindicados en lesiones producidas por micobacterias, virus o herpes.

Los productos comerciales que contienen corticoides pueden provocar eccema alérgico de contacto (EAC) debido a alguno de los ingredientes empleados en su excipiente. Se han descrito casos debidos a los parabenos empleados como conservantes, el propilenglicol, el alcohol benzílico, el clorocresol, la etilendiamida, el palmítato de isopropilo, el polietilenglicol o el alcohol estearílico (38).

Los propios corticoides también pueden provocar EAC. Sólo en los últimos 15 años se ha reconocido el papel de los corticoides como alérgenos y sin embargo entre el 1 y el 5% de los pacientes a los que se realizan pruebas alérgicas epicutáneas demuestran sensibilización al menos a un corticoide (39,40). Esto ha llevado a incluir varios corticoides dentro de las baterías estándar de alérgenos como marcadores de alergia a este grupo de compuestos (41) (el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto recomienda emplear al menos el pivalato de tixocortol).

La frecuencia de sensibilidad a los corticoides está aumentada en casi todas las dermatosis crónicas (42). En general, es recomendable realizar pruebas epicutáneas con los corticoides comerciales, el principio activo y una batería amplia de corticoides ante cualquier dermatosis tratada con corticosteroides que no mejore de la forma adecuada. Aunque aún se debate cuál es el vehículo y la concentración adecuada para realizar las pruebas del parche con estos compuestos (43), existen algunas baterías comerciales de corticoides que facilitan la tarea. Siempre es aconsejable realizar una lectura tardía de estas pruebas, a los 7 o más días, además de las habituales a las 48 y 96 horas de la aplicación.

En el caso de la dermatitis atópica (DA), es necesario un alto grado de sospecha para diagnosticarla, ya que el aspecto clínico de un EAC por corticoides complicando la DA, puede ser muy similar a un simple rebrote de la misma (44).

Es frecuente que los pacientes sensibilizados presenten múltiples positividads a distintos corticoides. Aparte de por la posibilidad de que el paciente haya empleado diferentes corticoides a lo largo de su vida, en muchos casos la causa de esto es la aparición de reacciones cruzadas entre distintos compuestos que desde un punto de vista químico son muy similares.

En 1989, Coopman y cols. (45) establecieron una clasificación en 4 grupos de corticoides según las sustituciones del anillo D y la cadena C20-21, las zonas más importantes desde el punto de vista de la formación de epítomos (figura V).

• La clase A o tipo hidrocortisona: corticoides sin sustituciones en el anillo D, en C17 o en C21, pero incluyendo ésteres de acetato en C17 y/o en C21 y un tioéster en C21 (pivalato de tixocortol). Pertenecen a esta clase los siguientes corticoesteroides: hidrocortisona,

acetato de hidrocortisona, pivalato de tixocortol, prednisona, prednisolona, acetato de prednisolona, cloprednol, cortisona, acetato de cortisona, fludrocortisona y acetato de metilprednisolona.

• La clase B o tipo acetónido de triamcinolona: corticoesteroides con estructura ciscetónica o diol en C16-C17. Son ejemplos de este grupo: acetato de triamcinolona, triamcinolona, amcinónido, acetónido de fluocinolona, budesonida, desonida, alcinónido y fluocinónido.

• La clase C, cuyo marcador sería la betametasona: son corticoesteroides con sustitución metil en C16. Pertenecen a esta clase: betametasona, betametasona sodio fosfato, dexametasona, dexametasona sodio fosfato, flucortolona y desoximetasona.

• Y por fin la clase D o tipo 17-butilato de hidrocortisona: corticoesteroides con una cadena larga esterificada en C17 y/o C21, con o sin sustitución metilo en C16. Corresponden a la clase D los siguientes corticoesteroides: 17-butilato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-propionato de clobetasol, 17-butilato de clobetasol, caproato de flucortolona, pivalato de flucortolona, acetato de fludprednisona, valerato o dpropionato de betametasona, prednicarbato, furoato de mometasona, aceponato de metilprednisolona, dipropionato de alclometasona, propionato de fluticasona.

Estas clases explican aproximadamente el 85% de las reacciones cruzadas, siendo mucho más frecuentes entre los diferentes compuestos de una misma clase.

Algunos autores rechazan esta clasificación, indicando la importancia de las sustituciones a nivel de C6-C9 y C16-C17 (46).

Finalmente la clasificación de Coopman se ha refinado. La clase D se ha subdividido en D1

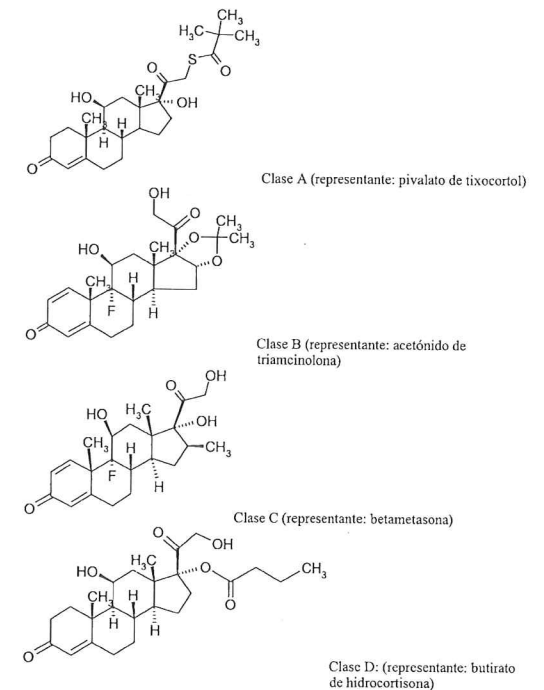


Fig 5. Clasificación de los corticoides según su capacidad de producir hipersensibilidad retardada con cruzadas cruzadas (Coopman y cols. 1989)

(aquellos halogenados y con sustitución en C16) y D2 (el resto del antiguo grupo D) (47).

Los efectos adversos de los corticoides tópicos están bien documentados tanto por observaciones del uso diario como a partir de los ensayos clínicos. Sin embargo la mayoría de los ensayos dan frecuencias de efectos adversos muy bajas al ser la inmensa mayoría de los mismos de duración inferior al mes (1).

Efectos adversos sistémicos

Los corticoides son absorbidos en pequeña proporción tras su aplicación tópica. En tratamientos prolongados, con corticoides potentes y particularmente en uso oclusivo es posible la supresión del eje hipotálamo-suprarrenal. Se han descrito casos de síndrome de Cushing iatrogénico, retraso en el crecimiento infantil o hiperaldosteronismo aunque se trata de hallazgos extraordinariamente raros.

Un 20% de los pacientes desarrollan una supresión reversible del eje hipotálamo-suprarrenal con el uso de 49 g. de dipropionato de betametasona a la semana o 14 g. de propionato de clobetasol semanales (48). Es recomendable el uso de menos de 50 g. semanales de corticoides superpotentes o menos de 100 g/semana de los potentes. Sin embargo, incluso la hidrocortisona puede llegar a inhibir la respuesta adrenocortical de algunos niños si se usa por tiempos prolongados (49).

Por otro lado, la capacidad de producir efectos sistémicos depende del grado de absorción del producto, y ésta de la localización anatómica de la aplicación. La absorción de la hidrocortisona al 1% es mínima en las piernas, media en el tronco (2,5 veces) o la cabeza (5 veces) y máxima en área genital (80 veces) (50).

Modo de empleo de los corticoides tópicos

Resulta descorazonador que la herramienta principal del tratamiento de la DA durante más de 45 años haya suscitado tan pocas investigaciones que ofrezcan evidencia científica en torno a su empleo (1). Es probable que esta falta de evidencias se encuentre en la raíz de la existencia de dos "escuelas" de tratamiento de la DA. Una recomienda el uso de corticoides lo más suaves posibles para reducir el riesgo de efectos secundarios. La otra preconiza el uso de corticoi-

Dermatitis **Atópica**

des de potencia media-alta durante los brotes para reducir los tiempos de tratamiento, logrando con ello menores efectos adversos acumulados.

La DA es una enfermedad inflamatoria que limita de forma importante la calidad de vida del paciente y que, sobre todo durante los episodios de brote agudo, requiere el uso de corticoides tópicos sin vacilaciones. Algunos errores frecuentes que se observan en el uso de los corticoides son (14):

1. El uso de corticoides de potencia inadecuada.
2. Recomendar una cantidad insuficiente o durante un tiempo demasiado breve (la DA es crónica).
3. Empleo de vehículos equivocados:
 - a. Las zonas exudativas deben recibir lociones o cremas, no ungüentos o pomadas.
 - b. Las zonas secas o liquenificadas se benefician de vehículos más oclusivos (pomadas o ungüentos), pese a que estos vehículos son mal aceptados por los pacientes (se requiere bastante persuasión para que los mantengan). En estos casos, las lociones contribuyen a la deshidratación de la piel.
 - c. Los vehículos con mucho propilenglicol pueden resultar irritantes.
4. El mejor momento para la aplicación del corticoide es con la piel húmeda.

El público en general padece de una exagerada corticofobia (51). Ésta no debe ser exacerbada por el médico. Deben explicarse los beneficios del tratamiento, incidiendo en que bien empleados, los corticoides, son un arma eficaz y segura en la gran mayoría de casos.

Algunos de los datos que debe proporcionarse a los pacientes son:

1. La hidrocortisona y otros corticoides de potencia débil son insuficientes para los brotes intensos de DA.
2. Su uso prolonga de una forma innecesaria el tratamiento.
3. El uso intermitente de los corticoides de potencia media (2 veces por semana) parece razonablemente seguro, aunque siempre se deben emplear bajo supervisión del médico.
4. El uso de corticoides no exime al paciente del resto de los cuidados de la piel.

Una terapéutica decidida es esencial en los momentos de rebrote. Como mínimo es necesario el uso de corticoides de potencia

media-alta. En mi opinión, los "nuevos" corticoides con rápida metabolización (mometasona, prednicarato, aceponato de metilprednisolona, fluticasona) son ideales por su cociente riesgo/beneficio favorable.

La mayoría de autores recomienda la aplicación dos veces al día pese a que los ensayos clínicos que los sustentan se realizaron con una pauta de una vez al día (1). Cuando la inflamación disminuye también deben irse reduciendo las aplicaciones del corticoide, sobre todo en la cara o el cuello. El objetivo es la retirada o el uso intermitente (un par de veces a la semana) (52).

Si esta estrategia no funciona, no sirve el mantenerla indefinidamente: hay que buscar otros sistemas de ahorro de corticoides (tabla I).

Evaluación de la evidencia publicada en torno a estos fármacos

Son más de 80 los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados sobre el uso de corticoides en la DA que reúnen los requisitos mínimos de calidad para ser incluidos en revisiones sistemáticas (1).

Corticoides tópicos vs. placebo

En general, al compararlos contra placebo todos demuestran un marcado efecto.

Casi todos los ECAs publicados tienen una duración de menos de un mes.

No hay ningún ECA que compare el valerato de betametasona frente a placebo. Esto es particularmente preocupante cuando se le ha convertido en el comparativo de los nuevos corticoides que van saliendo al mercado.

Comparación entre varios corticoides tópicos

No existe una clara gradación de eficacia o efectos secundarios ya que siempre se comparan 2 a 2, y nunca todos juntos.

La mometasona, la fluticasona y el aceponato de metilprednisolona, aplicados una vez al día, tienen una eficacia que no difiere estadísticamente de la de 2 aplicaciones al día de valerato de betametasona.

Dermatitis Atópica

Corticoides con otros agentes activos añadidos

Pese al uso extendido de las combinaciones de corticoides y antibióticos, la evidencia publicada es escasa y no concluyente. No demostró beneficio añadir ácido fusídico al valerato de betametasona, ni a hidrocortisona. Tampoco lo hizo añadir gentamicina a la betametasona.

Una aplicación frente a dos aplicaciones al día

Sólo 5 ECAs tratan de responder esta cuestión y ninguno de ellos demuestra superioridad de dos aplicaciones frente a una aplicación. Aunque cabe decir que esto no significa haber demostrado la igualdad, la supuesta diferencia de efectividad a favor de 2 aplicaciones sería probablemente insignificante desde un punto de vista práctico.

Prevención de las recaídas empleando corticoides tópicos

Williams ha publicado recientemente un ECA, un estudio en el que se demuestra el beneficio del uso intermitente de corticoides de potencia media para reducir el número y la intensidad de los rebrotes de DA. También demuestra la ausencia de atrofia cutánea cuando se emplean de forma intermitente aunque por periodos prolongados (por ejemplo: tratamientos de 1-2 semanas con "vacaciones" de hidratantes-emolientes entre medias a lo largo de 4 meses) (53).

INMUNOMODULADORES TÓPICOS

Los corticoides, casi cincuenta años después de su introducción, siguen siendo uno de los pilares principales de la terapéutica dermatológica. Sin embargo su uso está limitado por sus efectos secundarios locales y sistémicos. Existe una enorme demanda de medicamentos con capacidad antiinflamatoria que no pertenezcan al grupo de los corticoides en Dermatología.

Entre las alternativas a los corticoides están los inmunomoduladores y de todos ellos los antibióticos macrólidos destacan como los más prometedores (54). El tacrolimus (FK 506) y el pimecrolimus (ASM 981) pertenecen a este grupo de sustancias que poseen una elevada capacidad de inhibición de la expresión de diferentes genes que participan en el proceso de activación de los linfocitos T (55).

La ciclosporina es otro inmunosupresor con acción similar. Sin embargo, a diferencia del tacrolimus y el pimecrolimus, no es activa por vía tópica, lo que limita su empleo dermatológico debido a los potenciales efectos secundarios de su uso sistémico (56). El tacrolimus ha demostrado actividad en su empleo tópico en ensayos clínicos doble ciego en humanos (57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65) y en animales de experimentación (66, 67, 68). Aunque el número de ensayos es menor, también se han publicado datos sobre la eficacia de la SDZ ASM 981 en la dermatitis atópica (69, 70).

La situación de ambos macrólidos es diferente. El tacrolimus fue comercializado en Japón en 1999 y en EE UU a finales de 2000. Se espera que sea comercializado a lo largo de 2002 en la Unión Europea. El pimecrolimus no ha sido comercializado aún en ningún país del mundo y se haya en estadio III de investigación clínica.

Mecanismos de acción

Aunque la acción más conocida y probablemente la que explica la mayoría de la eficacia de estos fármacos es la que ejercen inhibiendo la activación de los linfocitos T, también actúan sobre los mastocitos, los basófilos, los linfocitos B y las células de Langerhans.

Antes de explicar la acción, haremos un repaso de los procesos de activación de los linfocitos T.

El proceso general de activación de los linfocitos T (figura 6)

Aunque existen varias vías de activación para los linfocitos T, la mejor conocida es la que parte del receptor del linfocito T (TCR). Esta molécula de superficie se encuentra en estrecha relación con otra, la CD3. Una vez que dicho complejo se pone en contacto con un antígeno vehiculado por una molécula de histocompatibilidad tipo II (HLA-DR) se produce un aumento de calcio intracelular que finalmente conduce a la expresión de diferentes citoquinas proinflamatorias, entre las que destaca la interleucina 2 (IL-2) (71, 72) (figura 1). A continuación se desglosa este proceso en diferentes pasos.

Aumento del calcio intracelular

Los mecanismos por los que la presentación de antígenos, u otros estímulos químicos artificiales, acaban provocando el aumento del calcio intracelular es un proceso cada vez mejor conocido (73). El complejo TCR puede transmitir mensajes al interior del linfocito T. Las moléculas implicadas en este proceso son CD3 (sus subunidades γ , δ y ϵ), las subunidades ζ y η del TCR y la enzima p56^{lck}, que se encuentra unida a los dominios intracelulares de la molécula CD 4 (p56^{lck} significa cinasa linfocitaria específica de 56 daltons y pertenece al grupo de las protein-tyrosine kinase o PTK). A través de un juego de fosforilaciones (a cargo de las cinasas) y desfosforilaciones (a cargo de las desfosforilasas), finalmente se produce un aumento de la actividad de la proteína citoplásmica denominada phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K).

PI3K es una cinasa de lípidos, que fosforiliza e hidroliza un fosfolípido de la membrana celular denominado fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP₂). Esta hidrólisis produce varios segundos mensajeros, de los que ahora nos interesa el inositol trifosfato (IP₃). Es el IP₃ el que provoca la apertura de los canales de iones calcio presentes en la membrana celular y el retículo endoplásmico. El resultado es un aumento del calcio intracelular.

Unión del calcio a la calcineurina

El calcio se une a la proteína calmodulin. A su vez este complejo se adhiere a la calcineurina, una proteasa calcio-dependiente que actúa a la altura de los aminoácidos serina/teonina, y que consta de dos subunidades (74).

Desfosforilación de la fracción citoplásmica del factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT_c)

El NFAT es una proteína que actúa como el factor promotor de diferentes interleuquinas. Consta de dos subunidades: una de ellas se

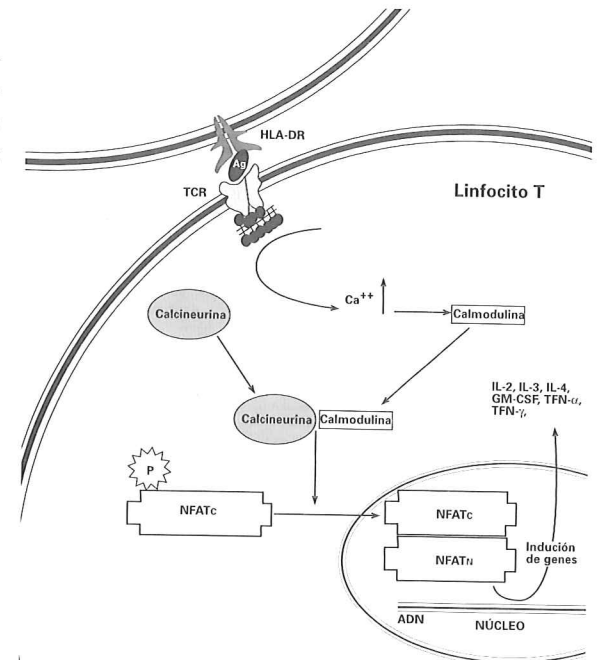


Fig. 6. Mecanismo normal de estimulación de los linfocitos T a partir de la presentación de antígenos

encuentra en el núcleo (NFAT_N) y la otra en el citoplasma (NFAT_C). En situación basal el NFAT_C está fosforilado (75).

La calcineurina defosforila el NFAT_C, permitiendo el paso de este factor al núcleo.

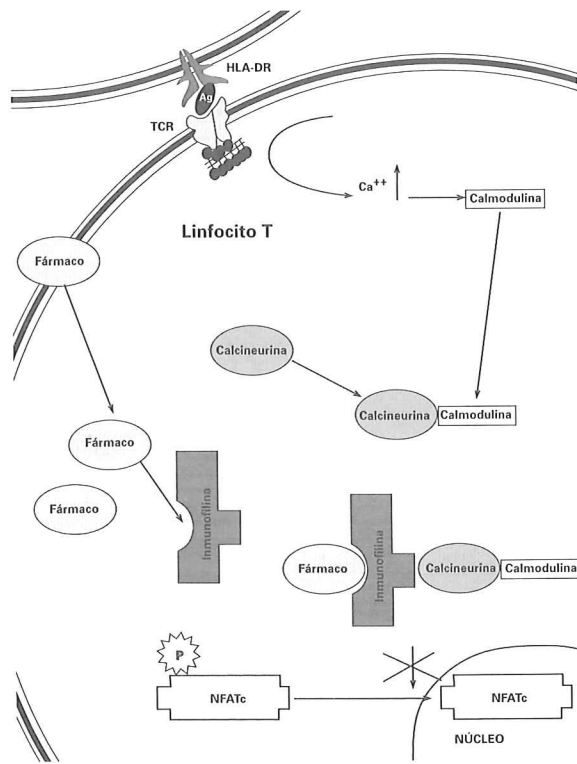


Fig 7. La inhibición de la acción de la calcineurina por parte del inmunomodulador (tacrolimus o pimecrolimus) impide la defosforilación y el paso del factor activador citosólico al núcleo. Con ello algunos genes se mantienen reprimidos y finalmente no hay nueva síntesis de citoninas.

Formación del promotor para las interleuquinas

En el núcleo el NFAT_C se une a la fracción nuclear (NFAT_N). El nuevo complejo formado actúa como promotor de diferentes genes, permitiendo la producción de varias interleuquinas, entre las que destaca la IL-2 (76, 77).

Acción de los inhibidores de la calcineurina (figura 7)

Todos estos fármacos inhiben la activación de los linfocitos T que es mediada por el complejo TCR-CD3, las lectinas mitogénicas que actúan sobre CD2 y la vía de los ionóforos del calcio (ionomicina/PMA) (6). En cambio no actúan sobre otras vías de activación como la que implica a las moléculas de superficie B7 y CD28.

La acción común de la ciclosporina, el tacrolimus y el pimecrolimus consiste en la inhibición de la calcineurina (19). Con ello se impide la defosforilación del NFAT_C. El resultado es la no expresión de los genes que codifican las citocinas proinflamatorias.

La acción se consigue si se da el fármaco antes del estímulo del linfocito T o en las horas inmediatamente posteriores (después de las 6 primeras horas ya no es efectivo) (12).

Cada uno de estos fármacos se une a unos receptores citosólicos que se denominan inmunofilinas (6, 78, 79, 80). Las inmunofilinas son isomerasas, también se las llama rotamasas, y su función consiste en la alteración de la conformación de cis a trans o viceversa, de otras proteínas a la altura de los aminoácidos prolina. Se conocen

distintas inmunofilinas en diferentes especies de vertebrados. En humanos la ciclosporina se une a una inmunofilina denominada ciclofilina (81, 82, 83) y el tacrolimus, el pimecrolimus y el sirolimus a otro de estructura química totalmente diferente denominada proteína de unión para el FK506 (FKBP) (15). Aunque existen al menos cuatro FKBP, el receptor de los linfocitos T humanos es el FKBP-12 (18).

Cuando el fármaco se une a la inmunofilina activa su capacidad como isomerasa. La inmunofilina activada se une al complejo formado por la calcineurina, la calmodulina y el calcio (9, 84). Cambia su conformación de cis a trans a nivel del aminoácido serina y con ello se impide la defosforilación del NFAT_C. Al seguir fosforilado el NFAT no puede pasar al núcleo con lo que no se forma el promotor de los genes que codifican la IL-2 y otras citocinas.

In vitro el tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente inhibiendo la calcineurina que la ciclosporina (13).

La vía de la calcineurina es la mejor conocida, sin embargo, no explica todas las acciones de estos fármacos sobre los linfocitos T. La ciclosporina y, en menor medida, el tacrolimus inhiben además otros procesos dependientes del aumento del calcio intracelular como la síntesis de óxido nítrico (85) y la apoptosis celular (86), por mecanismos aún no bien conocidos (87).

El sirolimus comparte el mismo receptor citosólico que el tacrolimus, el FKBP-12. Sin embargo, el sustrato diana del complejo formado por el sirolimus y el FKBP-12 no es la calcineurina, sino una cinasa de proteínas y lípidos denominada TOR o RAFT1. Esta proteína es necesaria para la proliferación celular que media la IL-2 (88, 27). El resto del mecanismo molecular de acción del sirolimus se conoce de forma menos profunda que en los otros dos inmunosupresores. No bloquea directamente la transcripción de los genes de activación precoz del linfocito T, sino que inhibe los pasos subsiguientes a la unión de la IL-2 con su receptor (CD25). Actúa impidiendo el paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular (6).

Acción sobre los macrófagos y los basófilos

La ciclosporina, el tacrolimus y el pimecrolimus bloquean la acción de varios mecanismos que se ponen en marcha en los mastocitos y que son mediados por un aumento de las concentraciones intracelulares de calcio (13, 89, 90). Por una parte son capaces de inhibir

parcialmente la liberación de histamina de los mastocitos y en menor medida de los basófilos y que está mediada por antígenos anti-IgE. Además inhiben la síntesis de novo de prostaglandina D2 en los mastocitos estimulados con anti-IgE.

En cambio el sirolimus no tiene estas capacidades (22).

Acción sobre otras células inflamatorias

La ciclosporina, el tacrolimus y el pimecrolimus actúan de una manera mal conocida sobre la producción de TNF a cargo de los linfocitos B (91, 105). Estos fármacos y el sirolimus inhiben la proliferación de linfocitos B, en parte indirectamente al inhibir la acción de los linfocitos T helper, y en parte por una acción directa mal conocida (92).

El tacrolimus produce una disminución de las células dendríticas presentadoras de antígeno epidérmicas (anormalmente elevadas en las placas de DA), a la vez que las altera estructuralmente (reduciendo la expresión de receptores de alta afinidad para la IgE) y funcionalmente (reduciendo su capacidad de activar linfocitos T) (93).

Tacrolimus

Datos sobre eficacia

Son más de seis mil los pacientes con DA sobre los que se han publicado resultados con tratamiento tópico con tacrolimus.

Los primeros casos de DA tratada con tacrolimus se refieren a pacientes adultos con lesiones recalcitrantes, muy liquenificadas o excoriadas, en la cara y el cuello. La búsqueda de un inmunosupresor que funcionara de forma tópica y que no presentara los efectos atrofiantes de los corticoides animó a diversos grupos a emplearlo en este tipo de pacientes.

Los ensayos abiertos con un corto número de pacientes de Aoyama y cols. (58) y Nakagawa y cols. (59) dejaron la puerta abierta al primer ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado de Ruzicka y cols. (57). En éste se comparaba la eficacia y seguridad de las pomadas de tacrolimus al 0,03, 0,1 y 0,3% frente a placebo. La duración del tratamiento fue de 3 semanas, con 2 semanas adicionales de seguimiento. Se incluyeron 250 pacientes en el estudio con edades entre los 13 y los 60 años. Se aplicaba la pomada en un área prede-

Dermatitis **Atópica**

finida de entre 200 y 1000 cm². La mejoría clínica obtenida con cualquiera de los 3 grupos tratados con pomada de tacrolimus al compararla con el grupo que recibió placebo fue mayor de una forma estadísticamente significativa. Sin embargo, no se obtuvo significación estadística al comparar entre sí los tres grupos tratados con tacrolimus, aunque sí una tendencia a favor de los tratados con las concentraciones de 0,3 y 0,1% frente al 0,03%. Las lesiones de tronco, miembros, cara o cuello mejoraron de forma similar. El grupo tratado con pomada al 0,03% redujo en un 66,7% el marcador global de situación clínica. El tratado con pomada al 0,1% lo hizo en un 83,4% y el tratado con pomada al 0,3% en un 75%.

El hecho de que los ensayos clínicos previos se habían realizado en adultos, cuando la máxima prevalencia de la DA se da en la infancia, llevó a Boguniewicz y cols. (942) a iniciar un nuevo ensayo clínico doble ciego, placebo controlado, en 180 niños con edades comprendidas entre los 7 y los 16 años. De nuevo se compararon los efectos de la aplicación de dos aplicaciones diarias de una pomada de tacrolimus (al 0,03, 0,1 y 0,3%) y placebo, en este caso durante un máximo de 22 días.

Los resultados fueron calificados globalmente como excelentes por los investigadores en un 69, 67 y 70% de los casos al emplear la pomada de tacrolimus; frente a un 38% de los casos que usaron placebo (diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos). La media del índice que mide la severidad de la DA disminuyó de forma dependiente de la dosis en los grupos tratados con tacrolimus (un 72, 77 y 80%) frente a sólo un 26% en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Algo similar ocurrió con el prurito.

Paller y cols. (63) publicaron los resultados de otro ensayo clínico doble ciego (ECDC) realizado en 351 niños de 2 a 15 años durante 12 semanas. Los niños fueron aleatoriamente tratados con placebo, pomada de tacrolimus al 0,03% o pomada de tacrolimus al 0,1%. Se demostraron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que alcanzaron una mejoría de al menos el 90%, en la valoración global del médico a favor tanto de la pomada de tacrolimus al 0,03% como al 0,1% frente a placebo. Diferencias igualmente significativas se observaron en todos los criterios clínicos objetivos y subjetivos estudiados, así como en la mejoría de la calidad de vida (siempre a favor de las pomadas de tacrolimus). No hubo di-

ferencias significativas en la eficacia demostrada por ambas concentraciones de producto.

Un estudio prácticamente idéntico, pero en 632 adultos ha sido publicado por Hanifin y cols. (64). Los resultados, de nuevo, fueron favorables a las pomadas de tacrolimus, pero la de 0,1 % se mostró superior a la de 0,03%.

Berkesky y cols. (94) revisan toda la información publicada hasta ese momento en relación a estudios con tacrolimus y DA. En ella recogen igualmente la información vertida en la difícilmente accesible literatura en japonés. De ella se desprende que el porcentaje de pacientes adultos que al menos obtuvieron una mejoría moderada fue mayor en el caso del tacrolimus al 0,1% (41/41) que con valerato de betametasona al 0,12% (29/40) (96). En otro estudio similar los resultados fueron igualmente superiores, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (97). Al compararlo con tratamientos cortos (1 semana) en la cara o el cuello de adultos los resultados fueron igualmente favorables al tacrolimus: 71 de 73 pacientes al menos mostraron una mejoría moderada en el caso de tacrolimus al 0,1% frente a sólo 49 de 70 casos tratados con dipropionato de alclometasona (98).

Efectos adversos de tacrolimus

En animales de experimentación no se ha demostrado capacidad de producir irritación, fototoxicidad o dermatitis de contacto. En cambio en humanos sí se ha demostrado una pequeña capacidad de producir sensación de ardor, escozor o calor en la zona de aplicación, particularmente si se hace sobre lesiones en estadio de eccema agudo (54). Esta irritación es transitoria, dura minutos, aparece sobre lesiones inflamatorias y desaparece según mejoran las lesiones (a los tres o cuatro días como promedio). En el estudio japonés de seguimiento a un año apareció en el 79% de los pacientes tratados con DA (61).

En este mismo estudio el 20,7% de los pacientes presentó algún tipo de infección cutánea, principalmente foliculitis (12%), eccema herpeticum (4,2%) o herpes simple (3,3%). Al realizar un ECDC comparativo entre tacrolimus y placebo a 12 semanas: menos del 6% de los 631 pacientes adultos desarrollaron foliculitis en el grupo tra-

Dermatitis Atópica

tado con tacrolimus al 0,1% frente al 0,5% de los tratados con placebo (p valor = 0,016) (99).

Los niveles de tacrolimus en sangre son suficientemente bajos en la mayoría de pacientes para que el riesgo de efectos adversos sistémicos sea muy baja (54, 57). En el 80% de los casos de pacientes que recibieron tratamiento durante 12 semanas los valores fueron indetectables (99). Estos bajos niveles en sangre hacen muy improbable la aparición de efectos adversos sistémicos.

El tacrolimus tópico, a diferencia de los corticoides, no produce atrofia cutánea. *In vitro*, se demuestra que no afecta la proliferación de los queratinocitos (100, 101) y que no interfiere con la síntesis de colágeno (102). En un estudio publicado por Reitamo y cols. (103) el tacrolimus, a diferencia del valerato de betametasona, no produce reducción del espesor de la piel tras su uso en humanos durante 7 días cuando se le compara con placebo. Igualmente no disminuye los propéptidos del procolágeno I y III (a diferencia de los corticoides tópicos, que sí lo hacen).

El uso prolongado de inmunosupresores por vía parenteral se asocia con un aumento del riesgo de neoplasias, tanto generales como cutáneas. Por lo tanto existe una posibilidad teórica de aumento del riesgo de presentación de cáncer cutáneo en los pacientes que empleen de forma prolongada inhibidores de la función de los linfocitos T. Teóricamente, esto podría ser potenciado por la fotoexposición. Por el momento este hipotético efecto adverso no se ha demostrado en humanos (104).

SDZ ASM 981 (pimecrolimus)

La ascomicina es una de las 23 sustancias macrolactámicas identificadas de los productos de fermentación producidos por el hongo *Streptomyces hygroscopicus var. ascomyceticus*. A su vez es el compuesto del que se han desarrollado una serie de derivados semisintéticos con una alta capacidad de inhibición de la función de los linfocitos T y la capacidad de ser empleados en forma tópica. SDZ 281-240, ABT-281 y SDZ-ASM981 (pimecrolimus) destacan entre los más prometedores y para los que se han iniciado el desarrollo clínico (103).

El pimecrolimus inhibe la activación de los linfocitos T mediante la unión a la misma molécula que el tacrolimus, la ciclosporina y el si-

rolimus, la inmunofilina-12. Por este mecanismo inhibe la calcineurina de los linfocitos T e inhibe la liberación de mediadores inflamatorios desde los mastocitos (103).

Datos sobre eficacia

Van Leent y cols. (106) publicaron un ECDC de 34 pacientes adultos en los que se probó derecha/izquierda placebo o ascomicina al 1%. 16 pacientes recibieron dos aplicaciones al día y 18 pacientes una al día. El ensayo duró 3 semanas y mostró una reducción en el marcador global de gravedad del 71,9% de las zonas en las que se aplicaban dos veces al día ascomicina, del 37,7% de las zonas en las que se aplicaba una, frente a sólo una reducción del 6,2% en las zonas de placebo. Las diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Luger y colaboradores (107) publicaron recientemente otro ECDC en el que se estudiaron 260 pacientes adultos que fueron tratados con 4 concentraciones diferentes de crema de SDZ ASM 981, placebo o valerato de betametasona dos veces al día durante 3 semanas. En el estudio quedó demostrada una clara relación dosis-respuesta. Todas las concentraciones del producto en estudio fueron superiores a placebo, siendo la más efectiva la mayor (1%). La reducción en el marcador global de actividad de la DA (EASI) fue del 53,3% a las 3 semanas de tratamiento con ascomicina al 1% frente a un 88,1% en el caso del valerato de betametasona al 0,1%.

Harper y colaboradores (108) informaron de un ensayo clínico abierto realizado en 10 niños de entre 1 y 4 años de edad tratados con SDZ ASM 981 al 1% durante 3 semanas. Ocho de los diez pacientes experimentaron mejorías de entre el 8 y el 89% en el EASI (un 12,8% en promedio). Dos de los pacientes hubieron de ser retirados del estudio el día 10 por rebrote de sus lesiones.

Efectos adversos

Ninguno de los pacientes del estudio de van Leent y cols. experimentó efectos adversos incluida la irritación cutánea (106). Sólo uno de los 8 pacientes que completó el estudio de Harper y cols. experimentó prurito moderado y transitorio en la zona de la aplicación.

En el estudio más amplio de Luger y cols. (107) el pimecrolimus

Dermatitis Atópica

fue bien tolerado. Los efectos secundarios sistémicos fueron poco importantes y de similar frecuencia en todos los grupos de tratamiento (placebo, pimecrolimus y betametasona). La sensación de ardor, picor, escozor o calor en las zonas de aplicación del tratamiento fue el efecto secundario cutáneo más frecuente. Afectó al 34,9% de los pacientes tratados con placebo, al 48,9 % de los tratados con pimecrolimus al 1% y al 9,5% de los tratados con valerato de betametasona. En la mayoría de casos se inició el primer día y se resolvió hacia el tercer o cuarto día. No se informa de ninguna infección cutánea.

La absorción sistémica del producto es baja, siendo la mayoría de determinaciones de concentraciones plasmáticas del producto indetectables (63%) (106). La concentración más elevada que se detectó fue de 1,8 ng mL⁻¹.

No hay publicado ningún estudio sobre los posibles efectos secundarios del uso prolongado del producto.

BREAS Y ALQUITRANES

Consisten en los productos de destilación seca del carbón, pizarras, madera o turba. Son una mezcla compleja de varios cientos de productos químicos.

Tienen un débil efecto antipruriginoso y antiinflamatorio. Se emplean sobre todo en psoriasis y procesos eccematosos liquenificados de tipo crónico. Están contraindicados en procesos exudativos o muy inflamatorios, al ser más irritantes en estas condiciones (109).

Aunque antes de la aparición de los corticoides tópicos fueron el pilar fundamental de la terapéutica de la DA, posteriormente se emplean cada vez menos.

El alquitrán de hulla (en inglés: coal tar) se emplea en concentraciones que oscilan entre el 2 y el 10%. Puede emplearse en forma de lociones, pomadas, pastas, aceites para el baño o champús.

Puede ser útil como antipruriginoso o antiinflamatorio, sobre todo por su efecto ahorrador de corticoides tópicos. No existe ningún ensayo clínico sobre su eficacia en la DA salvo uno que compara la eficacia de un preparado comercial con alquitrán de hulla (*Clinitar cream*) frente a un alquitrán de hulla al 1% en crema o/w (110). Se com-

paró el tratamiento derecha/izquierda de forma aleatoria y ciega para el investigador en 27 pacientes con dermatitis atópica durante 4 semanas. La infiltración, el enrojecimiento, las señales de rascado y la sequedad cutánea se redujeron con ambos productos en un 50%, sin que hubiera diferencias en la mejoría provocada por ambos preparados.

No existe ningún ECDC que compare la eficacia de ninguna brea frente a placebo en la DA. (1).

El ictamol (o ictiol) es otro producto obtenido por destilación a baja temperatura de pizarras bituminosas (esquistos). Sus aplicaciones, incluida la DA y limitaciones son similares a las del alquitrán de hulla. El resto de alquitranes apenas si siguen teniendo vigencia en el tratamiento de la DA.

Los efectos secundarios de las breas en general son su débil capacidad irritante, la posibilidad de producir fototoxicidad y su capacidad carcinogénica. Ésta última está sustentada por estudios observacionales en trabajadores expuestos a estos productos y por estudios en animales (108). No se ha demostrado nunca en su uso clínico, sobre todo si éste no es prolongado. Presentan un olor desagradable y manchan la ropa por lo que son mal aceptados por los pacientes, aunque esto se ha reducido con los preparados más modernos y más destilados.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Las fosfodiesterasas son una familia de hidrolasas responsables de la inactivación de diversos nucleótidos cíclicos que intervienen como segundos mensajeros intracelulares en el control de numerosas funciones celulares. Los leucocitos de los pacientes con DA muestran una actividad elevada de la enzima AMPc-fosfodiesterasa, lo que conduce a niveles intracelulares bajos de AMPc. Esta anomalía bioquímica puede ser la base de algunas características de la enfermedad como la producción elevada de IgE a cargo de los linfocitos B, la facilidad con la que liberan histamina los basófilos, la producción aumentada de prostaglandinas e interleucina 10 por los monocitos y el aumento de secreción de interleucina 4 de los linfocitos T (14).

Dermatitis Atópica

La isoforma de la fosfodiesterasa 4 parece la más sobreexpresada en los pacientes con DA, por lo que hace años que se está intentando encontrar inhibidores para la misma.

El tratamiento por vía parenteral con productos como rolipram o CP 80633 tiene como limitantes los frecuentes efectos adversos que producen, sobre todo vómitos y náuseas (14).

Algunos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, como el SB 207499 (Ariflo), han demostrado su actividad por vía tópica y están comenzándose las primeras fases de ensayos clínicos con los mismos (111, 112).

ANTIBIÓTICOS Y ANTISÉPTICOS

La relación entre la infección secundaria o la colonización cutánea por *S. aureus* y la DA es un tema controvertido. Está bien establecido que los pacientes de DA son portadores de esta bacteria en un 90% de las superficies afectas y el 75% de las zonas no alteradas (113) frente a menos del 30% de cultivos tomados de personas controles (114). Por otro lado, la densidad de *S. aureus* aumenta con la gravedad de la DA. Se ha sugerido que los pacientes con DA presentan una deficiencia de ciertos ácidos grasos con capacidad inhibitoria del crecimiento y la adherencia de estos gérmenes a la capa córnea (115).

Ningún dermatólogo estará en desacuerdo con que se deben tratar con antibióticos o antisépticos los casos de eccema atópico groseramente infectados (con exudación o costras sero-purulentas) y que las bacterias contribuyen al menos en parte a estos rebrotes. Sin embargo, existe una viva discusión sobre la necesidad de dicho tratamiento en los casos de eccema atópico, en los que no hay evidencia clínica de infección, o en aquellos pacientes con lesiones más dudosas (por ejemplo con lesiones de eccema agudo y exudación serosa) (116). Por un lado la fiabilidad del diagnóstico de "lesiones infectadas" por parte de los clínicos es escasa y, por otro lado, los cultivos no son útiles ya que las lesiones están casi universalmente colonizadas por estas bacterias.

A pesar de estas controversias el número de ensayos clínicos que tratan de demostrar la eficacia de antibióticos o antisépticos no es demasiado amplio.

Por vía tópica sólo hay un ECDC sobre el uso de antibióticos tópicos, en este caso la mupirocina. Lever y cols.(117) publicaban en 1988 un ECDC en el que 45 pacientes se aleatorizaban en sendos grupos de mupirocina o placebo durante 2 semanas. Dejando aparte algunas deficiencias metodológicas, se demostraba una marcada reducción en el recuento bacteriano, aunque prácticamente se recuperaban niveles pretratamiento en las 4 semanas de seguimiento. Clínicamente, el marcador global de severidad clínica pasó de 59,9 a 37,6 en el grupo tratado con mupirocina frente a una reducción del 69,9 a 68 en el tratado con placebo. Los mismos autores muestran su inquietud sobre la aparición de cepas resistentes si se realizara un tratamiento a largo plazo.

Aunque no existan ECDC que sustenten el uso de mupirocina intranasal en el ombligo y la zona perineal, algunos autores (14) la recomiendan en los casos de lesiones eccematosas sobreinfectadas o foliculitis recidivantes, generalmente en combinación con otros antibióticos por vía sistémica (betalactámicos, tetraciclinas o eritromicina) durante un tiempo prolongado (1 mes).

Broberg y Faergemann realizaron un ECDC en el que se aleatorizó el tratamiento de 60 pacientes, bien con un régimen de una crema de hidrocortisona y miconazol dos veces al día más un champú de ketoconazol dos veces en semana, bien con crema de hidrocortisona más champú sin principios activos (118). Pese a que sólo se redujo la colonización por *Pitirosporum ovale* en el grupo con antifúngicos tópicos, la mejoría clínica no mostró diferencias entre ambos grupos. La conclusión que se podría extraer de este estudio es que el *P. ovale* no tiene papel patogénico en la DA que afecta predominantemente a la cabeza y el cuello.

En cuanto a los antisépticos tópicos, hay cinco ECDC publicados. Uno de ellos (119) sólo trataba 20 niños de 5 meses a 9 años, bien con una solución comercial de clorhexidina, bien con permanganato potásico al 1:20.000. Concluyen que no hay diferencias significativas en la reducción bacteriana ni en el grado de mejoría clínica (discreta).

En un segundo ECDC (120) se comparan los efectos del agua del grifo con un agua mineral denominada "electrolítica ácida" para pulverizar la piel de 22 niños (no había otras medidas terapéuticas). Según los autores, no sólo se redujo de forma estadísticamente signi-

Dermatitis Atópica

ficativa el número de bacterias cultivadas tanto a los 3 minutos como a la semana de acabado el tratamiento en el grupo de los tratados con el agua ácida electrolítica, sino que también lo hicieron los marcadores clínicos. En el grupo tratado con agua normal no hubo ningún cambio clínico ni bacteriológico.

Harper publicó en 1995 un ECDC en el que se comparaba la acción de un producto hidratante para el baño (*Oilatum Emoliente*) con ese mismo producto al que se añade un 6% de cloruro de benzalconio y un 2% de triclosan (*Vaselatum* en nuestro país) (121). Pese al deficiente análisis estadístico mostrado y a que los autores alegan que la reducción del marcador clínico global fue mayor en el producto antiséptico que en el "normal", de los datos no puede colegirse que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambos (1). No se mencionan los cotratamientos.

Un estudio prácticamente idéntico en cuanto a productos comparados, resultados y limitaciones metodológicas es el que realizaron Holland y cols. en 15 pacientes de entre 4 y 34 años durante 4 semanas (122).

Hizawa y cols.(123) publicaron un ECDC, comparando la aplicación de una solución de povidona yodada y productos hidratantes frente a la aplicación de sólo hidratantes en las lesiones eccematosas de las fosas antecubitales (derecha/izquierda) de 16 pacientes durante una semana. Aunque los resultados pueden ser cuestionables debido al reducido tamaño de la muestra, lo corto del periodo de observación y la imposibilidad de enmascarar para el observador el brazo tratado con povidona yodada (tiñe la piel), los autores encontraron que la colonización bacteriana se redujo de forma significativa en el lado tratado, al igual que los marcadores clínicos.

Tomados globalmente todos estos ensayos clínicos muestran una actividad modesta de los antisépticos y los antibióticos en la DA. Por otra parte no debemos olvidar que los corticoides tópicos aisladamente (sin antimicrobianos) reducen de forma dramática la colonización por *S. Aureus* (1, 107).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic dermatitis. Health Technol Assess 2000; 4(37).

2. Williams HC. What is atopic dermatitis and how should be defined in epidemiological studies? En: Williams HC (ed). Cambridge: Cambridge University Press 2000: 3-25.
3. Marks R. How to measure the effects of emollients. *J Dermatol Treat* 1997; 8: 15-18.
4. Engasser PG, Maibach HI. Cosmetics and skin care in dermatologic practice. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds.). *Dermatology in General Medicine*. 5ª edición McGraw Hill. Nueva York: 1999: 2772-2782.
5. Hanifin JM. Atopic dermatitis: News therapeutic considerations, *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1097-1101.
6. McHenry P, Williams HC, Bingham EA. Treatment of atopic eczema. *BMJ* 1995; 310: 843-847.
7. Guidelines of care for atopic dermatitis. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 485-488.
8. De Paepe K, Hachem JP, Vanpee E, Goossens A, Germaux MA, Lachapelle JM, Lambert J, Matthieu L, Roseeuw D, Suys E, Van Hecke E, Rogiers V. Beneficial effects of a skin tolerance-tested moisturizing cream on the barrier function in experimentally-elicited irritant and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 337-343.
9. Larregue M, Devaux J, Audebert C, Gelmetti DR. A double-blind controlled study on the efficacy and tolerability of 6% ammonium lactate cream in children with atopic dermatitis. *Nouv Dermatol* 1996; 15: 720-721.
10. Kantor I, Milbauer J, Posner M, Weinstock IM, Simón A, Thormahien S. Efficacy and safety of emollients as adjunctive agents in topical corticosteroid therapy for atopic dermatitis. *Today Ther Trends* 1993; 11: 157-166.
11. Andersson AC, Lindberg M, Loden M. The effect of two urea-containing creams on dry, eczematous skin in atopic patients. I. Expert, patient and instrumental evaluation. *J Dermatol Treat* 1999; 10: 165-169.
12. Hanifin JM, Hebert AA, Mays SR, Paller AS, Sherertz EF, Wagner AM, et al. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Ther Res Clin Exp* 1998; 59: 227-233.
13. Wilhelm KP, Scholermann A. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Aktuel Dermatol* 1998; 24: 26-30.
14. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2000; 18: 1-11.
15. Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias PM. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 387-396.
16. Lui JC y cols. The effects of barrier creams on the electrical conductivity of excised skin during exposure to detergents. *J Soc Cosmet Chem* 1987; 38: 63-69.
17. Kligman AM. Petrolatum is not comedogenic in rabbits or humans: a critical re-appraisal of the rabbit ear assay and the concept of "acne cosmetica". *J Soc Cosmet Chem* 1996; 47: 41-47.
18. Clark EW, Steel I. Investigations into biomechanisms of moisturizing function of lanolin. *J Soc Cosmet Chem* 1993; 44: 181-187.
19. Angelini G. Topical drugs. En: Rycroft RJC, Menné T, Frosch (Eds.) *Textbook of contact dermatitis*. 2ª edición. Springer-Verlag. Berlín, 1995: 477-503.
20. <http://www.aedv.es/GEIDC/result97.htm>
21. Arndt KA, Mendenhall PV, Sloan KB, Perrin JH. The pharmacology of topical therapy. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds.) *Dermatology in General Medicine*. 4ª edición. McGraw Hill. Nueva York: 1994: 2837-2845.
22. Loden M, Barany E. Skin-identical lipids versus petrolatum in the treatment of tape-stripped and detergent-perturbed human skin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000; 80: 412-415.
23. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol* 1999; 140: 264-267.
24. Giordano-Labadie F, Rance F, Pellegrin F, Bazex J, Dutau G, Schwarze HP. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 192-195.
25. Witten VH. History. En: Maibach HI, Surber E (eds.). *Topical corticosteroids*. Karber, Basilea, 1992: 1-6.
26. Smith EW. Do we need new and different corticosteroids? A re-appraisal of the various congeners and potential alternatives. En: Korting HC, Maibach HI (Eds.) *Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio*. *Curr Probl Dermatol* vol. 21. Karber, Basilea, 1993: 1-10.
27. Puig L. Corticosteroides tópicos. *Farmacología clínica y empleo*. *Drugs of Today* 1994; 30 (supl. 5): 1-34.
28. Nieder R. Animal models. En: Maibach HI, Surber E (eds.). *Topical corticosteroid*. Basilea: Karber. 1992: 7-16.
29. Penneys NS. Animal models for testing topical corticosteroid potency: a review and some suggested new approaches. *Int J Dermatol* 1992; 31 (supl. 1): 6-8.
30. Nieder R. human models. En: Maibach HI, Surber E (eds.). *Topical corticosteroid*. Karber, Basilea, 1992: 17-25.
31. Olsen EA. Human test models for bioequivalence of topical corticosteroids: a review. *Int J Dermatol* 1992; 31 (supl. 1): 9-13.
32. Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980; 19: 119-134.
33. Wehling M. Novel aldosterone receptors: specificity conferring mechanism at the level of the cell membrane. *Steroids*, 1994, 59: 160-163.
34. Ponc. M. Glucocorticoid receptors. En: Korting H.C., Maibach, H.I. (Eds.). *Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio*. *Curr Probl Dermatol*, vol. 21. Karger, Basel: 1993; 20-28.
35. Boumpas, DT, Chrousos G.P, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198-1208.
36. Parrillo JE, Fauci AS. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19: 179-201.
37. Mark R. Adverse side effects from the use of topical corticosteroids. En: Maibach HI, Surber E (Eds.). *Topical corticosteroid*. Karber, Basilea, 1992: 170-183.

38. Lutz ME, el-Azhary RA. Allergic contact dermatitis due to topical application of corticosteroids: review and clinical implications. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1141-1144.
39. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000; 55: 698-704.
40. Isaksson M, Brandao FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. ESCD and EECDRG. *European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis* 2000; 43: 41-42.
41. Corazza M, Mantovani L, Maranini C, Bacilieri S, Virgili A. Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 533-535.
42. English JS. Corticosteroid-induced contact dermatitis: a pragmatic approach. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 261-264.
43. Guillet G. Atopic dermatitis: epidemiologic, clinical features, the role of allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 2000; 32: 393-396.
44. Coopman S, Dooms-Goossens A. Cross-reactions in topical corticosteroid contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 145-146.
45. Wilkinson SM. Corticosteroid cross-reactions: an alternative view. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 59-63.
46. Goossens A, Matura M, Degreef H. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 2000; 65: 43-45.
47. Katz HI, Hien NT, Prawer SE et al. Superpotent topical steroid treatment of psoriasis vulgaris-clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 804-811.
48. Turpeinen M. Adrenocortical response to adrenocorticotrophic hormone in relation to duration of topical therapy and percutaneous absorption of hydrocortisone in children with dermatitis. *Eur J Paediatr* 1989; 148: 729-731.
49. Wester RC, Maibach HI. Percutaneous absorption of topical steroids. En: Korting HC, Maibach HI (eds.). *Topical glucocorticoides with increased benefit/risk ratio. Curr Probl Dermatol*, vol. 21. Basilea: Karger 1993; 45-60.
50. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142: 931-936.
51. Tofte SJ, Hanifin JM. Current management and therapy of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S13-S16.
52. Williams HC. Do topical steroids reduce relapses in adults with atopic dermatitis? *Arch Dermatol* 1999; 135: 1530-1531.
53. Ruzicka T, Assmann Tm Homey B. Tacrolimus. The drug for the turn of the millennium?. *Arch Dermatol* 1999; 135: 574-580.
54. Schreiber SI, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunology Today* 1992; 13: 136-142.
55. De Rie MA, Meinardi MMHM, Bos JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71 (suppl): 452-454.
56. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816-821.
57. Aoyama H, Tabata N, Tanaka M, Uesugi Y, Tagami H. Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with FK 506 ointment. *Br J Dermatol* 1995; 133: 494-495.
58. Nakagawa H, Etoh T, Ishibishi Y et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344: 883.
59. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-644.
60. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC et al. Tacrolimus (FK 506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 69-79.
61. Kawashima M. Long-term study of FK506 (tacrolimus) ointment in patients with atopic dermatitis: Analysis at the time of 1-year observation. *JEAIVEQ* 1998; 11(supl. 2): S198-S199 (abstract).
62. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47-57.
63. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S28-38.
64. 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: S58-64.
65. Lauerma AI, Maibach HI. Topical FK 506: clinical potential or laboratory curiosity? *Dermatology* 1994; 188: 173-176.
66. Homey B, Schuppe HC, Assmann T et al. A local lymph node assay to analyse immunosuppressive effects of topically applied drugs. *Eur J Pharmacol* 1997; 325: 199-207.
67. Lauerma AI, Maibach HI, Granlund H, Erkkö P, Kartamaa M, Stubb S. Inhibition of contact allergy reactions by topical FK 506. *Lancet* 1992; 340: 556.
68. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788-794.
69. Harper J, Green A, Scott V, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, Burtin P. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781-787.
70. Nousari HC, Anhalt GJ. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al (eds). *Dermatology in General Medicine*. 5ª edición. Nueva York: McGraw Hill 1999: 2853-2864.
71. Regueiro JR, Rodríguez-Gallego C, Arnaiz-Villena A. Human T lymphocyte activation deficiencies. Austin (EE.UU.): Ed. Landes Company 1994: 7-21.
72. Regueiro JR, López Larrea C. Inmunología. Biología y patología del sistema inmune. Madrid: Ed. Médica Panamericana 1996: 67-74.
73. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signaling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992; 357: 695-697.
74. Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, Crabtree GR. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991; 352: 803-807.
75. Shaw JP, Utz PJ, Durand DB, Toole JJ, Emmel EA, Crabtree GR. Identification of a putative regulator of early T cell activation genes. *Science* 1988; 241: 202-205.

76. Durand DB, Shaw JP, Bush MR, Replogle RE, Belagaje R, Crabtree GR. Characterization of antigen receptor response elements within the interleukin-2 enhancer. *Mol Cell Biol*. 1988; 8: 1715-1724.
77. Sigal NH, Dumont FJ. Cyclosporine A, FK506 and rapamycin: pharmacological probes of lymphocyte signal transduction. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 519.
78. Harding MW, Galat A, Uehling DE, Schreiber SL. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature* 1989; 341: 758-760.
79. Takahashi N, Hayano T, Suzuki M. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporin A-binding protein cyclophilin. *Nature* 1989; 337: 473-475.
80. Liu J, Albers MW, Chen CM, Schreiber SL, Walsh CT. Cloning, expression, and purification of human cyclophilin in *Escherichia coli* and assessment of the catalytic role of cysteines by site-directed mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 2304-2308.
81. Scheiber SL. Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 1991; 251: 283-287.
82. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807-815.
83. Dusting GJ, Akita K, Hickey H, Smith M, Gurevich V. Cyclosporin A and tacrolimus (FK506) suppress expression of inducible nitric oxide synthase in vitro by different mechanisms. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 337-344.
84. Lotem J, Kama R, Sachs L. Suppression or induction of apoptosis by opposing pathways downstream from calcium-activated calcineurin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12016-12020.
85. Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 584-591.
86. Alarcon CM, Heitman J, Cardenas ME. Protein kinase activity and identification of a toxic effector domain of the target of rapamycin TOR proteins in yeast. *Mol Biol Cell* 1999; 10: 2531-2546.
87. De Paulis A, Stellato C, Cirillo R, Ciccarelli A, Oriente A, Marone G. Anti-inflammatory effects of FK 506 on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 723-728.
88. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, Marone G. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 800-804.
89. Sung SS, Jung LK, Walters JA, Chen W, Wang CY, Fu SM. Production of tumor necrosis factor/cachectin by human B cell lines and tonsillar B cells. *J Exp Med* 1988; 168: 1539-1551.
90. Cardenas ME, Zhu D, Heitman J. Molecular mechanisms of immunosuppression by cyclosporine, FK506, and rapamycin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 472-477.
91. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, Geiger E, Haberstock J, Bieber T. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519-525.
92. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-644.
93. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, Maher RM, Hodosh E, Lawrence I. Non-clinical and early development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Dermatol* 2001; 44: S17-S27.
94. FK506 ointment Study Group. A late phase II study to determine the concentration of FK506 (tacrolimus) ointment in atopic dermatitis (Part 1): revised version [en japonés]. *Nishinohon J Dermatol* 1998; 60: 685-698.
95. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study of FK506 ointment vs betamethasone valerate ointment in atopic dermatitis (trunk/extremities) [en japonés]. *Nishinohon J Dermatol* 1997; 59: 870-879.
96. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study of FK506 ointment vs alclometasone dipropionate ointment in atopic dermatitis (face and neck) [en japonés] *Acta Dermatol (Kyoto)* 1997; 92: 277-288.
97. Soter NA, Flesicher AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I y el Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part II, Safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S39-S46.
98. Schulz BS, Michel G, Wagner S et al. Increased expression of epidermal IL-8 receptor in psoriasis: down-regulation by FK 506 in vitro. *J Immunol* 1993; 151: 4399-4406.
99. Duncan JI. Differential inhibition of cutaneous T-cell-mediated reactions and epidermal cell proliferation by cyclosporin, FK 506, and rapamycin. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 84-88.
100. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396-398.
101. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396-398.
102. Smith CH. New approaches to topical therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 567-574.
103. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, Schuler WS, Schulz MS, Werner FJ, Winiski A, Wolff B, Zenke G. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 264-273.
104. Van Leent EJ, Graber M, Thurton M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805-809.
105. Luger T, Van Leent EJM, Graeber M et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788-794.
106. Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, Burtin P. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781-787.
107. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Winkelmann RK. *Dermatología*. : Springer-Verlag Ibérica. Barcelona, 1995: 1169-1170.

108. Niordson AM, Stahl D. Treatment of psoriasis with Clinitar Cream. A controlled clinical trial. Br J Clin Pract 1985; 39: 67-68.
109. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 1996; 107: 51-56.
110. Griswold DE, Webb EF, Badger EM et al. SB 207499 (Ariflo), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor, reduces tumor necrosis alpha and interleukin-4 production in vivo. J Pharmacol Exp Therapeutics 1998; 287: 705-711.
111. Leyden JE, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1974; 90: 525-530.
112. Anónimo. Antiseptic/emollient combinations. Drug Ther Bull 1998; 11: 84-86.
113. Noble WC. Microbiology and pathogenic cocci in atopic dermatitis. En: Lever R, Lever J (eds). The Bacteriology of atopic dermatitis. Royal Society of Medicine Press. Londres: 1995. Págs. 1-5.
114. Hauser C. The role of staphylococcus aureus on atopic eczema. Int J Dermatol 1986; 25: 573-576.
115. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. Br J Dermatol 1988; 119: 189-198.
116. Broberg A, Faergemann J. Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area. A double-blind randomised study. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 75: 46-49.
117. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Allavoine T, Chalamet C, Brosset P, Litoux P. Comparative effects of two topical antiseptics (chlorhexidine vs KMnO4) on bacterial skin flora in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1992; 176 (suppl): 132-134.
118. Sasai-Takedatsu M, Kojima T, Yamamoto A, Hattori K, Yoshijima S, Taniuchi S, Namura S, Akamatsu H, Horio T, Kobayashi Y. Reduction of Staphylococcus aureus in atopic skin lesions with acid electrolytic water—a new therapeutic strategy for atopic dermatitis. Allergy 1997; 52: 1012-1016.
119. Harper J. Double-blind comparison of an antiseptic oil-based bath additive (Oilatum Plus) with regular Oilatum (Oilatum Emollient) for the treatment of atopic dermatitis. En: Lever R, Lever J (eds.). The Bacteriology of atopic dermatitis. Royal Society of Medicine Press. Londres, 1995.
120. Holland KT, Bojar RA, Cunliffe WJ. A comparison of the effect of treatment of atopic eczema with and without antimicrobial compounds. En: Lever R, Lever J (eds.). The Bacteriology of atopic dermatitis. Royal Society of Medicine Press, Londres, 1995.
121. Hizawa T, Sano H, Endo K, Fukuzumi T, Kataoka U, Aoki T. Is povidone-iodine effective to the lesions of atopic dermatitis? Skin Res 1998; 40: (Supl 20): 134-139.

Dermatitis Atópica

Tratamiento sistémico de la dermatitis atópica

J.M. FERNÁNDEZ VOZMEDIANO
J.C. ARMARIO HITA

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria de evolución crónica, que afecta a pacientes de todas las edades, desde recién nacidos hasta ancianos, aunque es mucho más frecuente en los primeros cinco años de vida, afectando del 10 al 15% de los niños. Una de las características principales de esta enfermedad es su carácter recalcitrante y su tendencia a un curso crónico y recurrente.

A lo largo de los años se han propuesto muy diversos tratamientos, algunos de los cuales son ineficaces y otros pueden entrañar riesgo de complicaciones graves (1). Por otro lado, las características de determinados medicamentos pueden impedir su utilización durante largos periodos de tiempo. Es habitual observar cómo continuamente aparecen nuevas moléculas destinadas al tratamiento de la dermatitis atópica, lo que obliga a realizar revisiones periódicas de sus alternativas terapéuticas médicas y cosméticas (2). En este capítulo nos ocuparemos de los tratamientos sistémicos que existen en la actualidad para la dermatitis atópica y de las posibilidades que el futuro parece ofrecer en el tratamiento de esta compleja enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. Tratamientos sistémicos disponibles para la dermatitis atópica

1. Corticosteroides	4. Tratamientos alternativos
2. Tratamientos inmunomoduladores	• Medicina tradicional china
• Ciclosporina	• Ácidos grasos esenciales
• Tacrolimus	5. Otros
• SDZ ASM 981	• Metotrexato
• Micofenolato de mofetilo	• Talidomida
• Azatioprina	• Timopentina
• Interferón-gamma	• Antibioterapia
• Inmunoglobulinas intravenosas	• Ketoconazol
3. Tratamientos antiinflamatorios	• Psicoterapia
• Foto(químio)terapia	• Medidas higiénicas
• Inhibidores de la fosfodiesterasa	6. Terapias emergentes
• Inhibidores de los leucotrienos	• Anticuerpos monoclonales
• Antihistamínicos	

CORTICOTERAPIA

Aunque los corticosteroides sistémicos constituyen una buena opción terapéutica para este proceso, su empleo en pacientes con procesos crónicos, como la dermatitis atópica, es motivo de polémica, debido al aumento del riesgo de osteopenia, cataratas y otras complicaciones asociadas al uso prolongado de la corticoterapia sistémica. Sin embargo, hay que tener presente que determinan una considerable mejoría en estos enfermos.

Además, el médico que los prescribe se enfrenta a un sentimiento de auténtica "fobia a los esteroides"; por parte de los pacientes y sobre todo de sus padres, en el caso de niños, que cada vez es mayor. Por tanto, será fundamental explicar de forma clara y concisa que los corticosteroides son una de las pocas terapias sistémicas realmente efectivas en esta enfermedad y que si se usan de una forma controlada y racional, son una medicación muy segura.

Mecanismo de acción

Los corticoides actúan mediante la unión a los receptores intracelulares específicos, interaccionando en la velocidad de transcripción, estimulación o inhibición la producción de RNAm y de proteínas efectoras. De esta manera, es como pueden producir neutrofilia, eosinopenia (3), monocitopenia (4) y linfopenia (5). En la dermatitis atópica son útiles por sus efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores, acciones que se producen de forma simultánea, tal vez porque ambas se originan en la inhibición de funciones específicas de los leucocitos (6).

La actividad anti-inflamatoria de los corticosteroides es originada por múltiples mecanismos. Se ha demostrado que estos fármacos inhiben la producción de los mediadores de la reacción inflamatoria (Tabla 2). Como resultado, existe una disminución de factores vasoactivos, quimiotáxicos, enzimas lipolíticas y proteolíticas, con menor extravasación de leucocitos y menor producción de fibrosis. En cuanto a la actividad inmunosupresora se basa fundamentalmente en su capacidad de actuar sobre la producción de citocinas. Se inhibe la producción de IFN- γ , factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6 y TNF- α .

Tabla 2. Efectos de los glucocorticoides sobre componentes de las reacciones inflamatoria/inmunitaria

Tipo de célula	Factor	Comentarios
Macrófagos y monocitos	Ácido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas y leucotrienos) Citocinas, entre ellas: Interleucina (IL-1, IL-6 y TNF α)	Inhibidos en parte por inducción de una proteína (lipocortina) por los glucocorticoides, que inhibe a la fosfolipasa A2 La producción y liberación quedan bloqueadas. Las citocinas ejercen múltiples efectos sobre la inflamación (p. ej. Activación de células T, estimulación de la proliferación de fibroblastos) Estos incluyen el tercer componente del complemento
Células endoteliales	Reactivos de fase aguda Molécula de adherencia de leucocitos endoteliales-1 (ELAM-1) y molécula de adherencia intracelular (ICAM-1) Reactivos de fase aguda Citocinas (IL-1) Derivados del ácido araquidónico	ELAM-1 e ICAM-1 son moléculas de adherencia intracelular críticas para la localización de los leucocitos Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos
Basófilos	Histamina Leucotrieno	Los glucocorticoides bloquean la liberación dependiente de IgE
Fibroblastos	Metabolitos del ácido araquidónico	Igual que la anterior para macrófagos y monocitos. Los glucocorticoides también suprimen la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos inducidas por factor de crecimiento
Linfocitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF α , GM-CSF, IFN- γ)	Igual que la anterior; para macrófagos y linfocitos

Efectividad y eficacia

Son medicamentos muy eficaces en el tratamiento de las formas agudas de dermatitis atópica, así como de una amplia variedad de procesos cutáneos de origen inflamatorio. Aunque es preferible siempre utilizar la vía tópica, ya que disminuye la posibilidad de desarrollo de efectos adversos sistémicos, pueden ser empleados tanto por vía oral como por vía parenteral, en episodios graves de inicio agudo o en exacerbaciones de cuadros crónicos.

En general, es recomendable empezar por dosis diarias que oscilan entre 0.5 y 1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalente de otras moléculas (Tabla 3). Se deben mantener hasta la estabilización del cuadro y después proceder a disminuir la dosis de forma progresiva o a la administración a días alternos (terapia pulsátil) lo cual consigue una disminución considerable de los efectos adversos.

Tabla 3. Potencias relativas y dosis equivalentes de corticosteroides representativos

Compuesto	Potencia antiinflamatoria	Potencia para retener Na+	Duración de acción*	Dosis equivalente † mg
Cortisol	1	1	B	20
Cortisona	0.8	0.8	B	25
Fludocortisona	10	125	B	‡
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
6 α -metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	P	0.75
Dexametasona	25	0	P	0.75

* B, breve (es decir, vida media biológica de 8 a 12 horas); I, intermedia (esto es, vida media biológica de 12 a 36 horas); P, prolongada (o sea, vida media biológica de 36 a 72 horas)

† Esas relaciones de dosis sólo se aplican al uso por vía oral o intravenosa, puesto que las potencias de los glucocorticoides pueden diferir mucho después de administración por vía intramuscular o intraarticular

‡ Este compuesto no se utiliza para obtener efectos glucocorticoides

De acuerdo con nuestra experiencia, los tratamientos con corticoides los tenemos estructurados a dosis diarias durante 10 días y seguir a días alternos de 20 a 30 días más, según proceda.

Dermatitis Atópica

Se ha sugerido, como la pauta ideal para mantener tratamientos por vía oral con corticosteroides a largo plazo, tratar de conseguir una dosificación cada tres días. Es fundamental asociar por sistema un protector gástrico, sobre todo cuando existen antecedentes de enfermedad gastro-intestinal, profilaxis de la osteoporosis y realizar controles periódicos que permitan la detección precoz de posibles efectos adversos sistémicos, especialmente la aparición de cataratas precoces. En casos muy graves es posible utilizar la vía intramuscular o incluso la intravenosa, aunque en estos casos el control del paciente debe ser mucho más estricto (7).

Efectos adversos

Los glucocorticoides por vía oral pueden originar numerosos efectos sistémicos, entre los cuales procede destacar la supresión del eje hipotálamo-hipofisario, síndrome de Cushing iatrógeno, alteraciones hidro-electrolíticas, hipertensión, reacciones inmunes, úlceras pépticas, miopatías, cataratas, osteoporosis, osteonecrosis, retraso del crecimiento y alteraciones de la conducta (8). Sin embargo, casi todos estos efectos secundarios son dosis-dependientes y se suelen vincular a la utilización de dosis suprafisiológicas a largo plazo. En conclusión, será de la mayor importancia transmitir a los pacientes o a sus familiares una información correcta, para hacer frente al sentimiento de rechazo a estos tratamientos, que cada vez es más frecuente en la población general (9).

TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES

Ciclosporina

La ciclosporina pertenece al grupo de los inmunosupresores de la familia de los macrólidos y ha sido usada durante años en la profilaxis del rechazo de trasplantes, pero también se está utilizando con éxito en el control de diversos procesos inflamatorios cutáneos entre los que destacan como los más importantes la psoriasis extensa y la dermatitis atópica severa.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción se basa en la alteración de la transcripción de los genes de las citocinas, inhibiendo de esta manera la activación de los linfocitos T y modulando la respuesta inmune dependiente de células (10). En la dermatitis atópica, la ciclosporina debe actuar a través de la alteración de la transcripción de la interleucina 4 (IL-4) y la producción de la interleucina 10 (IL-10) por los monocitos, de forma que es probable que estimule la liberación de citocinas que pertenecen a la respuesta inmune tipo Th1 (11), disminuyendo la expresión de interleuquinas de la respuesta inmune tipo Th2, que se ha relacionado con la patogenia de la dermatitis atópica.

Estos datos se han comprobado en un estudio llevado a cabo en sangre periférica de 8 pacientes con dermatitis atópica y 23 controles sanos en los que se investigó la frecuencia con la que los linfocitos T CD4+ y CD8+ expresaban IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IFN- γ y TNF- α mediante citometría de flujo. En los pacientes con dermatitis atópica se observó una mayor frecuencia de linfocitos T con expresión de CD4+/IL-4+ ($p < 0.005$) y de CD4+/IL-13+ ($p < 0.0001$) y una menor frecuencia de linfocitos T con expresión de CD4+/IFN- γ + ($p < 0.002$) y CD8+/TNF- α + ($p < 0.05$), en comparación con el grupo control. Se ha observado una relación positiva y significativa entre los mayores niveles de linfocitos T CD4+/IL-4+ y CD4+/IL-13+ y el grado de eosinofilia ($p < 0.05$; $p < 0.001$), así como una correlación negativa entre el porcentaje de linfocitos T CD4+/IFN- γ + y el desarrollo de eosinofilia ($p < 0.05$). Tras 8 días de tratamiento con ciclosporina en un paciente con dermatitis atópica se pudo constatar una disminución del 50% en los niveles en sangre periférica de linfocitos T con expresión CD8+/IL-5+, CD8+/IL-13+, CD4+/IL-4+ y CD4+/IL-5+. También se observó una disminución del 13% en los porcentajes de linfocitos T CD4+/IL-13+. Estos datos confirman la teoría de que la ciclosporina actúa alterando el equilibrio de respuesta inmune Th1/Th2 hacia Th1 y disminuyendo la respuesta inmune tipo Th2 que se relaciona con la patogenia de la dermatitis atópica (12).

Efectividad y eficacia

La ciclosporina A se empleó por primera vez en el tratamiento de la dermatitis atópica en 1987 (13). Aunque desde el principio ha constituido una alternativa de muy alta eficacia, existen opiniones encon-

Dermatitis Atópica

tradas, fundamentalmente en relación con la posibilidad de aparición de efectos secundarios asociados al tratamiento a largo plazo y por otro lado con el protocolo de actuación más adecuado para el ajuste de la mínima dosis efectiva para cada paciente individualizado.

Los primeros ensayos clínicos controlados a doble ciego frente a placebo demostraron, sin lugar a dudas, que la ciclosporina era una alternativa segura para el tratamiento a corto plazo de adultos con formas graves de la enfermedad (14), lo cual ha sido confirmado más tarde en múltiples estudios (15). En un estudio abierto, randomizado, controlado, con grupos paralelos en 72 pacientes con dermatitis atópica severa, la ciclosporina en régimen intermitente se ha mostrado más eficaz que la fototerapia en el control de la enfermedad, durante un periodo de tratamiento de 1 año (16).

Sin embargo, existe una polémica sobre cuál es la dosis inicial que debe ser administrada a los pacientes y cuál es la forma en que dicha dosis se debe ajustar a la mínima dosis efectiva para cada individuo. Una de las formas más generalizadas de ajuste de dosis es empezar con una dosis inicial de 2.5 mg/kg/día y posteriormente ir aumentando la dosis hasta encontrar la mínima dosis efectiva. Así, recientemente se ha realizado un estudio multicéntrico abierto y prospectivo en 100 adultos con dermatitis atópica grave que recibieron una dosis inicial de 2.5 mg/kg/día con ajuste posterior de la dosis, dependiendo de la respuesta clínica. De todos los pacientes, 65 necesitaron una dosis media de 3 mg/kg/día durante 11 meses, con la que se consiguió una mejoría significativa de las lesiones (17).

Otros autores, como ocurre con nuestro grupo, comienzan de forma general con una dosis de 5 mg/kg/día, con lo que se pretende obtener una respuesta más rápida de los pacientes con formas graves de la enfermedad y una disminución de la duración y de la dosis total del tratamiento. Es evidente que los grupos que trabajamos con este protocolo de dosis descendentes, debemos establecer desde un principio un límite de tiempo de tratamiento que suele estar estandarizado en una duración que no supere los 3-6 meses. Por lo general, tras 2 semanas, la dosis se puede reducir a razón de 100 mg cada 1-2 semanas y una vez que el paciente se ha estabilizado, al menos durante 2 semanas con una dosis de 300 mg/día, se puede pasar el tratamiento a un régimen de días alternos (18).

Aún más novedoso es el concepto de un régimen de dosis de ciclosporina independiente del peso, también efectivo en la dermatitis atópica severa. Así se ha realizado un estudio randomizado a doble ciego en 106 pacientes que recibían una dosis inicial baja (150 mg) o una dosis inicial alta (300 mg) de ciclosporina diaria. Tras 2 semanas la dosis podía ser reducida al 50% si los signos clínicos se reducían un 50% o más. A las 8 semanas de tratamiento, los pacientes que habían respondido entraban en un periodo de seguimiento de 4 semanas y eran aleatorizados a un grupo que interrumpe el tratamiento o que continúa con la mínima dosis efectiva a días alternos. A las 2 semanas de tratamiento, los signos clínicos totales habían disminuido de una forma significativa con ambas dosis: del 59% al 39.3% con la dosis de 150 mg y del 60.7% al 33.2% con la de 300 mg ($p < 0.05$). A la octava semana de tratamiento se observaron efectos similares, beneficiosos, tanto con la dosis baja como con la dosis alta, en toda el área corporal afectada, con mejoría del picor, de las alteraciones del sueño y de la calidad de vida. Aunque en la segunda semana se apreció un incremento del 0.6% en la creatinina sérica de los pacientes con dosis de 150 mg frente a un 5.8% en los que recibían una dosis de 300 mg, a las 8 semanas los efectos sobre los niveles de creatinina plasmática fueron similares con ambas dosis. Como conclusión, las pautas de ciclosporina a dosis independiente del peso, podrían ser utilizadas en el tratamiento sistémico de la dermatitis atópica. Aunque la dosis de 300 mg es más efectiva que la de 150 mg, estos autores recomiendan comenzar con la de 150 mg, ya que es mejor tolerada, y luego ir aumentando hasta encontrar la mínima dosis efectiva (19).

En cuanto a la duración del tratamiento, se ha realizado un ensayo clínico para comparar efectividad, seguridad, tolerabilidad y calidad de vida del tratamiento con ciclosporina en pacientes con formas graves de dermatitis atópica, cuando se administra en múltiples pulsos cortos de tratamiento de 12 semanas de duración, o bien como tratamiento continuado durante un año. Todos los pacientes comenzaron con dosis máxima de 5 mg/kg/día y luego se fue disminuyendo hasta encontrar la mínima dosis efectiva del tratamiento. Se valoró la eficacia en cuanto a área corporal afectada, intensidad del prurito, alteración del sueño e irritabilidad. Se realizaron controles regulares de creatinina sérica, tensión arterial y efectos adversos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Dermatitis Atópica

entre el grupo sometido a tratamiento con pulsos cortos y el tratado de forma continuada. En general se consigue un control más consistente con el tratamiento en pauta continua, pero algunos pacientes se pueden beneficiar con los pulsos cortos, siempre y cuando se les avise que el tratamiento se debe adecuar de forma individualizada a sus necesidades. Por su parte, el tratamiento en pautas cortas puede producir remisiones prolongadas de la enfermedad y reduce la exposición acumulada al fármaco (20).

Por otro lado, uno de los principales inconvenientes de este tratamiento es la alta tasa de recidivas cuando se suspende. De esta forma, aunque existen estudios que han mostrado remisiones prolongadas de la enfermedad, sobre todo en niños (21), lo habitual es que se produzcan recaídas tras la retirada de la ciclosporina. Así, se debe plantear siempre un protocolo de sustitución del tratamiento en el momento en que se acerque la fecha límite de administración de ciclosporina (9) o si aparecen efectos secundarios.

Efectos adversos

Con relación a los efectos secundarios y la tolerancia del tratamiento, aunque en los ensayos clínicos realizados sobre el uso de ciclosporina en el tratamiento de la dermatitis atópica se observaron casos aislados de alteración renal grave que obligaron a la retirada del fármaco (16), algunos autores han señalado que se producen nuevos cambios morfológicos y funcionales renales tras 12 meses continuados de la administración de ciclosporina a dosis bajas (iguales o menores a 5 mg/kg/día) (22).

Además de la nefrotoxicidad, principal efecto secundario de la ciclosporina, otros efectos adversos que se deben controlar de forma adecuada durante el tratamiento, son la posibilidad de desarrollo de hipertensión y el aumento potencial del riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo y visceral. Por tanto, en los pacientes en los que se opte por instaurar tratamiento con ciclosporina, es recomendable realizar un protocolo de seguimiento que incluya la realización de controles regulares de tensión arterial y creatinina plasmática, tener siempre en cuenta que este tratamiento nunca se debe mantener más allá de los 12 meses, y que en el momento que se instaure se debe empezar a plantear un tratamiento de sustitución cuando se acerque la fecha límite de retirada del fármaco. Por otro lado, se de-

ben cuidar de forma especial las interacciones con otros fármacos que se metabolizan a través de las enzimas microsomales del citocromo P-450 3A (23).

Tacrolimus

El tacrolimus administrado por vía sistémica (FK 506) es un medicamento inmunosupresor conocido y usado habitualmente en los trasplantes de órganos sólidos (24). Su mecanismo de acción es similar al de ciclosporina, pero parece que tacrolimus tiene una mayor potencia y una mejor penetración cutánea (25). Sin embargo, hasta el momento no hay ensayos clínicos controlados sobre eficacia y seguridad de tacrolimus sistémico en dermatitis atópica, aunque desde hace poco tiempo se están realizando en psoriasis. Por estos estudios se conocen sus características farmacocinéticas y su mecanismo de acción (26).

Farmacocinética

Actualmente existen preparaciones de tacrolimus para su administración intravenosa, oral o tópica. Aunque en un principio se utilizó la vía intravenosa en la prevención del rechazo postrasplante, desde hace algunos años se viene utilizando desde el inicio del tratamiento por vía oral.

La administración por vía oral tiene una absorción variable y la concentración plasmática máxima se alcanza de 1 a 4 horas después de su ingesta (27). Su biodisponibilidad oscila entre el 5 y el 67% (media de 27%) (28). La asociación con alimentos puede disminuir su absorción (29).

Se metaboliza en el hígado a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (30) y menos del 1% del principio activo se excreta inalterado por la bilis y la orina, lo cual es importante, ya que habrá que tener precaución a la hora de asociar otros medicamentos de metabolismo hepático.

Hasta ahora se han identificado 8 metabolitos *in vitro*, siendo el más importante el 13-O-desmetilado, aunque su actividad no llega al 6.4% cuando se compara con tacrolimus (31). Una vez metabolizado, su principal vía de eliminación es la biliar, con un aclaramiento total de 2.25 l/hora y un tiempo medio de eliminación sistémica de 40 horas.

Dermatitis Atópica

Mecanismo de acción

Una vez en el interior celular, va a ejercer una actividad inmunosupresora similar a la ciclosporina. Posee una acción directa sobre los linfocitos T, en especial sobre los CD4+, al unirse con su receptor intracelular, la proteína transportadora de FK o inmunofilina. Este complejo es fundamental para que ejerza su efecto, ya que antes se comportaría como un pro-fármaco. El complejo tacrolimus-inmunofilina se une de forma competitiva y bloquea la liberación intracelular de Ca²⁺ secundario a la activación del linfocito. De esta manera no se estimula la calcineurina, una fosfatasa dependiente de la calmodulina ligada a Ca²⁺ responsable de la defosforilación de la unidad citoplásmica del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT). Ya que sólo la forma defosforilada de NF-AT puede penetrar en el núcleo, en última instancia se inhibe la activación genómica para la síntesis de las interleucinas linfocitarias, sobre todo de tipo IL-2 y, por tanto, se producirá un efecto inmunosupresor (32,33). Recientemente se han identificado varias proteínas transportadoras de FK, algunas de las cuales se pueden unir a receptores de la superficie celular, como el receptor de los esteroides y el receptor del factor de crecimiento- β , por ello podría ejercer sus mecanismos inmunosupresores al unirse a algunos de estos receptores (34).

Sin embargo, este no tiene por que ser el único mecanismo por el cual ejerza su acción inmunosupresora y antipruriginosa. Se ha demostrado que puede llegar a inhibir la liberación de histamina por los mastocitos cutáneos estimulados por IgE y esta inhibición es dependiente de la concentración del fármaco; que puede regular la síntesis de novo de prostaglandina D₂ (35) o disminuir el efecto estimulador de la IL-3 en la liberación de histamina desde los basófilos dependientes de anti-IgE (36).

Por otro lado, hay evidencias *in vitro* de que puede interferir con las citocinas epidérmicas (TNF- α , IL-1 o IL-8) el balance TH1/TH2 (INF- γ , IL-4) (37), las moléculas co-estimuladoras (familia B7) (38) y la expresión del receptor Fc γ , lo cual podría estar relacionado con la actividad tópica de tacrolimus en la dermatitis atópica (39). Por último, se ha sugerido que puede disminuir la síntesis de IL-8 y su receptor en los queratinocitos (40), además de disminuir los niveles de ICAM-1 y la expresión de selectina-E en los vasos sanguíneos (41).

Pimecrolimus

Pimecrolimus o SDZ ASM 981 es un derivado de la ascomicina que pertenece a la familia de los macrólidos con actividad inmunosupresora. De forma reciente se ha introducido como tratamiento tópico de la dermatitis atópica y aunque no existen ensayos clínicos publicados sobre eficacia y seguridad de su administración por vía oral, en la reunión de la AAD celebrada en Washington en febrero del 2001, se presentaron dos póster sobre farmacocinética y mecanismo de acción del pimecrolimus por vía sistémica.

Farmacocinética

La administración oral de una dosis única de pimecrolimus de 5, 15, 30 y 60 mg determina su absorción de forma rápida, con un tiempo medio de absorción (T_{max}) de 0.7 a 1.4 horas. La eliminación total del fármaco parece que se produce a una velocidad de 71 a 91 l/h para las dosis de 30 y 60 mg. Por otro lado, la exposición y la concentración plasmática máxima (C_{max}) dependen de la dosis, y la fase meseta se alcanza entre los 5 y 10 días de tratamiento cuando se usan dosis diarias constantes del fármaco (42).

Mecanismo de acción

Se ha estudiado el mecanismo de acción de pimecrolimus sobre la dermatitis atópica crónica inducida por oxazolona en ratones Balb/c usando el ensayo de edema de la oreja. En este estudio se utilizaron varios fármacos por vía oral para comparar su mecanismo de acción. Los ratones fueron separados en grupos que recibieron cuatro dosis respectivamente de pimecrolimus 30-90 mg/kg, tacrolimus 10-30 mg/kg o ciclosporina 30-60 mg/kg administradas 2 horas antes y 4, 24 y 48 horas después de la primera exposición al antígeno (sensibilización); o bien dos dosis de 3-90 mg/kg de pimecrolimus, tacrolimus o ciclosporina administradas dos horas antes y 4 horas después de la segunda exposición (elicitación).

Pimecrolimus no tiene efectos sobre la fase de sensibilización, a diferencia del tacrolimus y la ciclosporina, que son capaces de inhibirla en un 71% y un 60% respectivamente. Esto se asocia a una disminución del peso y celularidad de los ganglios linfáticos de drenaje, cuya proporción de células T/B varía debido a una disminución drástica de las células con expresión de marcadores B.

Dermatitis Atópica

La elicitación se inhibe dependiendo de la dosis por los tres productos, siendo similar la potencia de pimecrolimus y tacrolimus. Ambas son superiores a la de la ciclosporina. Por otro lado, pimecrolimus, a diferencia de tacrolimus y ciclosporina, es capaz de inhibir la respuesta inflamatoria secundaria subsiguiente, pero no inhibe la respuesta inmune primaria de la dermatitis atópica crónica (43).

Micofenolato de mofetilo

El micofenolato de mofetilo es un morfolinoéster del ácido micofenólico, ácido orgánico que se empezó a utilizar como tratamiento en la profilaxis del rechazo en los pacientes trasplantados. La alta incidencia de efectos secundarios asociados a la administración de ácido micofenólico hizo que cayera en desuso, pero el desarrollo del micofenolato de mofetil ha dado un nuevo impulso a esta molécula, que ha sido investigada como tratamiento de la psoriasis desde que se describieron sus propiedades inmunosupresoras en 1.969 (44). Con posterioridad se ha utilizado en el tratamiento del pénfigo vulgar (45), el penfigoide ampolloso (46), el pioderma gangrenoso (47) y recientemente se ha descrito su utilidad como tratamiento de mantenimiento de la vasculitis urticariforme asociada a hipocomplementemia (48).

Mecanismo de acción

El ácido micofenólico es un inhibidor no-competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa eucariota, cuya actividad inmunosupresora se relaciona con su capacidad para inhibir la biosíntesis de novo de la purina, impidiendo la producción de los precursores necesarios para la síntesis de ARN y ADN y, de esta manera, produce un bloqueo de las respuestas proliferativas de linfocitos B y T (49).

Por otro lado, se ha sugerido que el ácido micofenólico pueda tener también un efecto inhibitorio en la proliferación de los queratinocitos, de la producción de citocinas y de la expresión local de moléculas de adhesión, dando lugar a una alteración de la respuesta inflamatoria (50).

Efectividad y eficacia

Este fármaco ha sido introducido recientemente en el tratamiento de diversos procesos dermatológicos, a raíz de algunas publica-

ciones que comunicaron buenos resultados del micofenolato de mofetilo en diversas enfermedades inflamatorias (51) y, de forma más concreta, en el tratamiento del eccema dishidrótico (52). Hace algunos años, se publicaron casos aislados de tratamiento con éxito de pacientes con dermatitis atópica severa mediante la administración oral de micofenolato de mofetilo (53).

Hace poco tiempo, se ha realizado un primer estudio piloto en 10 pacientes con dermatitis atópica severa con el fin de valorar la eficacia y efectividad del micofenolato de mofetilo. Estos pacientes, según el índice SCORAD, recibieron una dosis inicial de micofenolato de mofetilo de 1 g diario durante la primera semana y 2 g diarios durante 11 semanas más. Los controles de laboratorio, realizados cada 2 semanas, incluyeron un hemograma completo, el análisis de las subpoblaciones de linfocitos, inmunoglobulinas séricas (IgE, IgG, IgM, IgA), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aminotransferasas, lactato deshidrogenasa y creatinina. Además se cuantificaron los niveles séricos de IFN- γ e IL-10. En este estudio se observó que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo, se producía una mejoría del índice SCORAD medio del 68%. Los niveles séricos de IgE disminuyeron de forma significativa, evolucionando de unos niveles medios antes del tratamiento de 10.300 kU L⁻¹ a situarse en 7.830 kU L⁻¹ tras 12 semanas de tratamiento. Por otro lado, el micofenolato de mofetilo produjo un aumento significativo de la expresión de IFN- γ relacionado con Th1 y una disminución significativa de IL-10 producida por Th2. En cuanto a su tolerancia y seguridad, ninguno de los pacientes de este estudio precisaron la retirada o el reajuste de la dosis en relación con la aparición de efectos adversos (54).

El estudio más reciente se ha llevado a cabo también en 10 pacientes con dermatitis atópica grave, utilizando dosis de micofenolato de mofetilo de 1 g diario durante 4 semanas y luego a 500 mg dos veces al día durante otras 4 semanas más. En este estudio se pudo poner de manifiesto la alta eficacia del micofenolato de mofetilo en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave, sin que se observasen efectos secundarios graves asociados (55). Aunque estos resultados iniciales parecen apuntar hacia una eficacia significativa del micofenolato de mofetilo en el tratamiento de la dermatitis atópica, otros autores no la han podido constatar en pacien-

Dermatitis Atópica

tes con dermatitis atópica refractaria y muy grave (56), por lo que es necesario realizar ensayos clínicos controlados frente a placebo y frente a otras alternativas terapéuticas para llegar a conclusiones definitivas (57).

Efectos adversos

Los efectos adversos descritos con la administración oral de micofenolato de mofetilo incluyen alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), alteraciones genitourinarias, efectos hematológicos (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) y síntomas neurológicos (nerviosismo, astenia, cefalea, tinnitus y alteraciones del sueño), infecciones oportunistas, sobre todo en forma de herpes simple (50). Sin embargo, a diferencia de otros agentes inmunosupresores, el micofenolato de mofetilo no produce nefrotoxicidad o hepatotoxicidad (58). En el estudio piloto realizado en pacientes con dermatitis atópica, sólo dos casos presentaron náuseas moderadas, que desaparecieron al fraccionar la dosis de 2 g al día en una sola toma, a 1 g cada 12 horas.

Por otro lado, aunque el micofenolato de mofetilo es capaz de inhibir la proliferación de los linfocitos B frente a EBV, no se ha relacionado todavía con un aumento del riesgo de cáncer cutáneo o visceral, a diferencia de lo que ocurre con otros agentes inmunosupresores, como la ciclosporina o tacrolimus (54), aunque se ha descrito la aparición de ciertos desórdenes linfoproliferativos durante este tratamiento.

Una complicación grave descrita en un paciente con dermatitis atópica tratado con micofenolato de mofetilo fue el desarrollo de una septicemia estafilocócica complicada con una endocarditis bacteriana, que requirió la reparación quirúrgica de la válvula mitral. Teniendo en cuenta que los pacientes con dermatitis atópica tienen alteraciones de la función barrera-cutánea que afecta las propiedades bactericidas y bacteriostáticas del manto ácido graso, las infecciones por estafilococos son más frecuentes y este hecho, asociado a la leucopenia que puede producir el micofenolato de mofetilo, aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas graves en los pacientes tratados con esta sustancia (59). Sin embargo, existe cierta controversia en este aspecto y hay casos de tratamientos con micofenolato de mofetilo a largo plazo, más allá de 29 meses, sin efec-

tos secundarios destacables (60). Lo que se desprende de estos datos, que por otro lado son aislados ya que no existen estudios controlados y randomizados sobre micofenolato de mofetilo en dermatitis atópica, es que será indispensable realizar controles regulares a los pacientes en tratamiento con este producto, que deben incluir de forma inexcusable hemograma con fórmula leucocitaria y bioquímica que incluya enzimas de función hepática y creatinina.

Azatioprina

La azatioprina es un análogo sintético de las purinas que ha sido usado por sus efectos inmunosupresores en los trasplantes de órganos. En dermatología, se usó inicialmente como tratamiento adyuvante de la corticoterapia sistémica en el pénfigo vulgar y el pénfigoide ampolloso. Sin embargo, también se ha empleado en el tratamiento de una amplia variedad de dermatosis inflamatorias.

Mecanismo de acción

Ejerce su actividad a través de múltiples efectos de los cuales solo conocemos algunos. Tampoco se sabe con exactitud cuál de ellos la hace útil en el tratamiento de la dermatitis atópica. Se sabe con seguridad que interfiere con la producción de purina base, y de esta manera actúa sobre la síntesis de ADN y de ARN, así como en la división celular. También produce la inhibición de algunas células T y, de esta manera, disminuye la respuesta inmune mediada por células (61). Inhibe la reacción mixta linfocitaria al actuar sobre la membrana del linfocito, disminuye la producción de anticuerpos frente a varios antígenos (62) e inhibe la proliferación de células B (63).

Por otro lado, la porción imidazólica de la molécula tiene un efecto alquilante en los grupos sulfhidrilos y amino y puede bloquear los receptores activos de las enzimas, así como enmascarar determinadas localizaciones antigénicas (64). Por último, también es capaz de inhibir la función de polimorfonucleares y monocitos (65) y disminuir el número de prostaglandinas, al suprimir la acción de la ciclooxigenasa (66).

Efectividad y eficacia

Los primeros estudios no controlados, llevados a cabo con un escaso número de pacientes, mostraron poco beneficio del tratamiento

Dermatitis *Atópica*

de la dermatitis atópica con azatioprina (67), pero artículos más recientes han indicado una eficacia razonable en los pacientes con enfermedad grave (68). Tal vez el principal inconveniente sea que se necesitan varios meses de tratamiento para conseguir beneficios evidentes, aunque por otro lado las remisiones parecen ser prolongadas (69). En un estudio realizado en el Reino Unido se comprobó que un 75% de los dermatólogos utilizan azatioprina para el tratamiento de la dermatitis atópica, el 64% como monoterapia en los casos severos y el 88% lo considera un tratamiento efectivo (70).

Más recientemente se ha publicado una revisión retrospectiva de la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica, en la que se ha estudiado un total de 35 pacientes en los que se encontró una efectividad del 69.2% al mes de tratamiento, aunque el 22.9% presentó algún efecto secundario y tres pacientes se vieron obligados a dejar el tratamiento a causa de los efectos indeseables gastrointestinales (71). En el momento actual siguen siendo necesarios ensayos clínicos randomizados y controlados con el fin de confirmar la utilidad de este fármaco en la dermatitis atópica.

Efectos adversos

La azatioprina es un medicamento en general bien tolerado, siendo los efectos secundarios más frecuentes náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos adversos menos frecuentes son la mielosupresión y el aumento potencial del riesgo de cáncer cutáneo e interno, sobre todo linfomas (72) e infecciones cutáneas víricas, del tipo de herpes simple, verrugas y herpes zoster (62). La determinación de los niveles basales de tiopurina metiltransferasa sirven para predecir el riesgo de producción de mielotoxicidad (73). Es necesario realizar controles periódicos cuidadosos que incluyan hemograma completo, función hepática y función renal.

De forma controlada, la azatioprina puede ser usada como tratamiento adyuvante en las formas severas y refractarias de dermatitis atópica. Sin embargo, el inicio de su actividad es lento (6 a 8 semanas), lo cual puede ser frustrante tanto para el paciente como para el médico.

Interferón-gamma

El interferón gamma es una citocina producida de forma primaria por los linfocitos T con un perfil Th0/Th1 y que desempeña un pa-

pel importante en la regulación de la función inmune. Recientemente se ha descrito su efectividad en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Mecanismo de acción

Entre las múltiples alteraciones inmunológicas que se producen en la dermatitis atópica, destaca una alteración en la regulación de la producción de IgE, lo que determina el aumento en sus niveles plasmáticos en el 60-80% de los pacientes (74). La regulación en la producción de IgE depende de diferentes factores, muchos de ellos producidos por los linfocitos T activados como es el caso de la IL-4 y el IFN- γ (75). Estas citocinas se relacionan con diferentes subpoblaciones de linfocitos T y de esta manera los Th1 producen IL-2 e IFN- γ , mientras que los Th2 secretan IL-4 y IL-5. De todos estos mediadores celulares, el IFN- γ inhibe la síntesis de IgE y la proliferación de células Th2 productoras de IL-4 y IL-5, dos citocinas que se han relacionado con el mecanismo patofisiológico de la dermatitis atópica. Además se ha demostrado que el IFN- γ disminuye el recuento de eosinófilos, parámetro que depende de la estimulación de las citocinas del perfil Th2 (76). Por otro lado, se ha demostrado que el IFN- γ tiene algún efecto sobre las células de Langerhans, ya que tras su administración se produce un aumento del RNAm para la expresión de CD80 y CD86 en células de Langerhans en cultivo pretratadas con IFN- γ , aunque el significado patogénico de estas variaciones aún no está bien definido (77).

Efectividad y eficacia

Los estudios fase I (78) y II (79), han demostrado que la administración subcutánea de IFN- γ produce una mejoría significativa de la intensidad clínica y de los síntomas de la dermatitis atópica, a pesar de su falta de efecto sobre los niveles séricos de la IgE en los pacientes. Los resultados obtenidos en un seguimiento posterior han demostrado el mantenimiento de su eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo.

Desde entonces se han realizado varios ensayos clínicos para valorar la eficacia y seguridad del IFN- γ en el tratamiento de la dermatitis atópica. En un estudio sobre 15 pacientes de dermatitis atópica, adultos y niños, tratados durante un periodo mínimo de 22 me-

Dermatitis Atópica

ses, se comprobó una mejoría clara en los signos de intensidad clínica, el área total afectada y recuento de eosinófilos, siendo el único efecto adverso observado el síndrome pseudogripal, que suele ser una constante tras la administración de IFN (80). Posteriormente, se ha comunicado el seguimiento de 24 pacientes tratados con IFN- γ durante 24 meses, con mejoría significativa mantenida en los parámetros indicadores de intensidad clínica de la dermatitis atópica, a pesar de persistir niveles séricos elevados de IgE (81).

Aunque se han publicado varios estudios en los que se demuestra la eficacia del IFN- γ en la dermatitis atópica, las dosis, los esquemas de administración y la mejoría clínica, varían entre estos estudios. Por ello, se ha realizado un ensayo en 51 pacientes con el fin de encontrar la dosis óptima de IFN- γ para el tratamiento de la dermatitis atópica. De nuevo, con las dosis ensayadas, se consiguió una mejoría clínica estadísticamente significativa frente a placebo. Al comparar las dosis, se puede observar que mientras a largo plazo las dosis altas o bajas de interferón poseen una eficacia similar, la respuesta clínica inicial se consigue antes con dosis mayores de IFN- γ . De esta manera, un buen esquema de tratamiento sería comenzar con 1.5 millones UI/m² tres veces por semana durante la fase inicial, hasta conseguir la mejoría clínica del paciente y luego disminuir la dosis de IFN- γ a una dosis de mantenimiento de 0.5 millones UI/m² administradas tres veces por semana (82).

Aunque este fármaco es efectivo de una forma clara para algunos pacientes, el grado de efectividad no se adecua con el cociente costo-efectividad. El IFN- γ es un fármaco efectivo y seguro en el tratamiento a largo plazo de la dermatitis atópica, pero su uso se debe limitar a pacientes bien seleccionados con formas severas y recalcitrantes de la enfermedad, que no responden o no toleran otras alternativas terapéuticas.

Efectos secundarios

El efecto secundario más frecuente es la aparición de un síndrome pseudogripal, que es habitual tras la administración de cualquier tipo de IFN, pero que suele ser mejor tolerado a medida que se prolonga más el tratamiento. Además de este efecto común, se pueden observar otros efectos secundarios menos frecuentes, como hipersensibilizaciones, mialgias, astenia, nerviosismo y alteraciones de

los valores hematológicos, que obligan a controles analíticos regulares para valorar la tolerancia al tratamiento. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados hasta el momento, estos efectos adversos fueron muy poco frecuentes, transitorios y poco constantes (82).

Inmunoglobulinas intravenosas

Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) son productos sanguíneos sintetizados mediante fraccionamiento por baño de etanol frío y obtenidos de plasma recogido entre 10.000 y 20.000 donantes sanos (83). Se han usado inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis para el tratamiento de numerosas enfermedades que se manifiestan con deficiencias de anticuerpos y más recientemente para enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Mecanismo de acción

Aunque el mecanismo de acción en las enfermedades inflamatorias es desconocido, sabemos que hay varios anticuerpos que poseen la capacidad de modular la liberación de las citocinas, bloquear algunos receptores celulares e inhibir la apoptosis mediada por Fas (84). En principio, los mecanismos inmunomoduladores de las IgIV están mediados, bien por el fragmento Fc de la IgG al interaccionar con los receptores Fc y el complemento, o bien por el lugar de unión del antígeno y la fracción variable de la molécula del anticuerpo F(ab)². Una vez unidas, se ha propuesto (85) que las IgIV sean capaces de activar de forma inespecífica el bloqueo funcional de los receptores Fc de los macrófagos esplénicos, de producir la inhibición del daño producido por complemento, modular la producción de citocinas y los antagonistas de las citocinas, neutralizar los anticuerpos circulantes mediante anticuerpos anti-idiotípicos en las IgIV, efectuar la neutralización de los patógenos envueltos en la etiología de las enfermedades autoinmunes y bloquear los receptores Fas mediante anticuerpos *anti-Fas* presentes en las IgIV (86). También se ha sugerido que pueden tener cierta actividad las sustancias inmunológicamente activas presentes en las IgIV, como los antígenos humanos de clase II asociados a leucocitos (86).

En la dermatitis atópica, un posible mecanismo de acción sería la modulación de las citocinas y sus antagonistas, convirtiendo el perfil de la respuesta inmunológica Th2 vinculada a la patogenia de la

Dermatitis *Atópica*

enfermedad, en un perfil Th1. También se ha sugerido como posible mecanismo de acción, la interferencia con superantígenos estafilocócicos, las alteraciones en la recirculación de linfocitos T cutáneos, los cambios en las moléculas co-estimuladoras (CD28 y CD40) requeridas para la activación y proliferación, así como las alteraciones en las quimocinas como la eotaxina (87).

Efectividad y eficiencia

Kimata y cols. fueron los primeros en observar la mejoría que experimentaban los eccemas en cuatro pacientes que fueron tratados con IgIV, por padecer una púrpura trombocitopenia idiopática y enfermedad de Kawasaki (88). Sin embargo, a partir de esta observación, los resultados que se han obtenido han sido controvertidos y algunos no han encontrado beneficio utilizando dosis altas de IgIV (2g/Kg cada 30 días durante 7 meses), como ocurrió en un pequeño estudio abierto (89), en el cual se pudo constatar elevaciones transitorias de los niveles de IL-4, seguidas de su disminución gradual, lo que se pudo observar en un paciente atópico tratado con IgIV durante 2 semanas. Estos cambios se asociaron, desde el punto de vista clínico, con un aumento inicial del prurito seguido de un posterior descenso, lo cual sugiere que la IgIV podría actuar alterando los niveles de citocinas proinflamatorias (90). Más tarde se observaron efectos similares en otros tres pacientes (87). Por el contrario, recientemente se han comunicado siete casos de dermatitis atópica grave, en niños de 4 a 12 años, con remisión total de la sintomatología y ausencia de efectos secundarios graves (91). La dosis utilizada por este grupo fue de 400 mg/Kg/día durante 5 días, cada 4-6 semanas, durante un periodo total de 3-4 meses. Se observaba mejoría desde la segunda dosis y se mantenía en algunos casos tras dos años de seguimiento. No apreciaron efectos secundarios de importancia, que solo consistieron en cansancio, mialgias y cefaleas, por lo que consideran a este fármaco de elección en los casos refractarios a tratamientos con corticosteroides.

Se ha llamado la atención sobre su precio significativamente alto y su limitación para el tratamiento de pacientes con formas refractarias de dermatitis atópica, lo cual hace pensar que tenga una dudosa utilidad (92). Sin embargo, el coste del fármaco se puede considerar reducido si se realiza un seguimiento estrecho de los índices

de gravedad de la enfermedad, para comprobar la mejoría y se ajustan las dosis cuando se va consiguiendo la remisión del cuadro (87).

Efectos adversos

Las inmunoglobulinas intravenosas se toleran bien por lo general y los efectos adversos, como se ha dicho, suelen ser leves o moderados y se presentan en el espacio de 30 a 60 minutos tras la administración de la infusión. Entre ellos se incluye enrojecimiento, mialgia, cefalea, fiebre, fatiga, náuseas o vómitos, escalofríos, lumbalgia, cambios de la tensión arterial y taquicardia. Estos efectos pueden ser controlados de forma adecuada disminuyendo la velocidad de perfusión o suspendiendo la administración de las IgIV. En casos más graves puede ser necesaria la administración de hidrocortisona o antihistamínicos.

Entre los efectos más graves se han descrito episodios de anafilaxia, que son más frecuentes en pacientes con déficit de IgA con anticuerpos circulantes anti-IgA (93) y se ha llamado la atención sobre unos casos de meningitis aséptica desarrollados a los 11 días de haber administrado el fármaco (94), pero que se han relacionado con impurezas del producto, más que con un efecto *per se* del medicamento.

Después de ver los casos comunicados, creemos que habría que realizar un estudio más extenso y bien diseñado, que ponga de manifiesto las verdaderas posibilidades de este nuevo fármaco.

TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS

Foto(quimio)terapia

La luz ultravioleta, UVA y UVB, es un tratamiento bien conocido y perfectamente establecido en la dermatitis atópica (95). Su indicación fundamental es la dermatitis atópica estabilizada, ya sea en solitario o asociado a tratamiento tópico coadyuvante. Sin embargo, en otros casos se puede emplear como tratamiento estabilizante en pacientes con dermatitis atópica grave, que no toleran el tratamiento con agentes inmunosupresores sistémicos del tipo de la ciclosporina.

Dermatitis Atópica

De igual forma, se ha utilizado la asociación de psoralenos y UVA (PUVA), y aunque en un principio fue la modalidad más utilizada en el tratamiento de la dermatitis atópica (96), en la actualidad se considera que el sistema PUVA, es un tratamiento poco útil, dado que la mejoría se instaura de una forma demasiado lenta, se observan brotes inflamatorios tras la administración de la dosis y este tipo de tratamientos tienen efectos cancerígenos cuando se utilizan a largo plazo (97).

Mecanismo de acción

Tanto las radiaciones UVB como las UVA son capaces de inducir cambios en el DNA que pueden determinar la inhibición de la proliferación celular (98), efecto que se ha asociado a su actividad en la psoriasis. Además, tanto los UVB como los UVA producen efectos en el sistema inmune cutáneo (99) por vías bien diferenciadas. Estos efectos fotoinmunológicos se pueden dividir en tres categorías principales: efectos en la producción de mediadores solubles, modulación de la expresión de las moléculas asociadas a la superficie celular e inducción de la apoptosis en células, con importancia patogénica (100). Estos cambios pueden estar relacionados con la actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria responsable de su efecto terapéutico en la dermatitis atópica.

Efectividad y eficacia

Como tratamiento de mantenimiento, los pacientes con dermatitis atópica leve suelen controlar bien su enfermedad con los protocolos de UVB estandarizados, mientras que los pacientes con enfermedad moderada o grave presentan mejores resultados con la combinación de UVA/UVB, que debe empezar cuando la enfermedad esté estabilizada. La dosis de inicio para fototipos I y II es de 5 J de UVA y 50 mJ de UVB aplicados 2-3 veces en semana. A partir de esta dosis inicial, se puede aumentar a razón de 0.5 J de UVA y 10 mJ de UVB en cada sesión, siempre que se mantenga la tolerancia al tratamiento. Cuando el paciente está controlado se mantiene la dosis, pero se van aumentando los intervalos entre sesiones, tratando de encontrar la mínima dosis que permita el control de la enfermedad (95).

Se han realizado una serie de ensayos clínicos randomizados y multicéntricos para encontrar la mejor pauta de administración de

UV para las formas agudas de la enfermedad o bien nuevas opciones de tratamiento UV. Se ha demostrado que, siguiendo un protocolo de aplicación de altas dosis de UVA-1 (UVA-1R, 340-400 nm) durante 10 días, se consiguen resultados superiores a los observados con corticosteroides tópicos o con las pautas estándar de UVA y UVB cuando se utilizan en el tratamiento de formas agudas o de exacerbaciones graves de la dermatitis atópica (101). Sin embargo, el UVA-1 no puede ser administrado en las cabinas tradicionales de PUVA y, hoy por hoy, no es asequible en la mayor parte de los centros. Por otro lado, presenta el inconveniente de los largos tiempos de exposición, de 30 a 60 minutos.

La otra novedad en cuanto a opción terapéutica, es el UVB de banda estrecha (311 nm), que se asocia con muy buenos resultados y menos efectos adversos que los asociados a las radiaciones UVB (102) y la fotoquimioterapia extracorpórea (103). En un ensayo clínico sobre 14 pacientes se ha demostrado que el 8-metoxipsoraleno asociado a fotoquimioterapia extracorpórea (ECP), realizando una irradiación UVA de leucocitos enriquecidos, produce la remisión completa en el 29% de los pacientes, falta de respuesta en el 29%, y mejoría mayor del 50% en el resto (104). Estos resultados son difíciles de interpretar, ya que no se han realizado ensayos clínicos randomizados y controlados a doble ciego sobre estas nuevas alternativas de foto-quimio-terapia.

Efectos adversos

El efecto secundario más frecuente del tratamiento con UV son las reacciones de fototoxicidad, que en algunos casos obligan a disminuir la dosis o suspender el tratamiento. También se pueden producir reacciones de fotosensibilidad, que no suelen constituir una contraindicación del tratamiento excepto en los pacientes con lupus eritematoso (105).

Por otro lado, la terapia UV, incluida la UVB de banda estrecha, eleva el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo-mucoso. Este riesgo está relacionado con el grado de exposición, el grupo étnico, el protocolo de tratamiento, las exposiciones previas a sustancias carcinogénicas o la administración de fármacos inmunosupresores. El tipo de neoplasia suele corresponder a un carcinoma epidermoide o espinocelular, rara vez es un carcinoma basocelular, y se duda sobre la

Dermatitis Atópica

posibilidad de estimular la aparición de melanomas (106). Existen una serie de medidas que pueden prevenir el desarrollo de estos tumores, entre las que se incluyen la protección de los genitales, en especial en los varones, la protección de la cara, así como el uso de protecciones opacas para los labios y de protectores oculares (107).

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de la fosfodiesterasa han sido estudiados y considerados durante muchos años como agentes anti-inflamatorios para el tratamiento de la dermatitis atópica. En las primeras comunicaciones sobre los efectos de estos medicamentos en pacientes con dermatitis atópica, ya se llamó la atención sobre la desaparición precoz del prurito cuando se administraban dosis intravenosas de aminofilina cuando coexistían dermatitis atópica y asma (108).

Mecanismo de acción

Se descubrió, al observar que los leucocitos de los pacientes con dermatitis atópica tenían una actividad intracelular aumentada de la fosfodiesterasa, que producía niveles deficientes de AMP. Este déficit daba lugar a una hiperreactividad de muchas células de la inmunidad y de la inflamación, permitiendo obtener niveles anormalmente elevados de citocinas y mediadores (109). Se ha observado que muchos de estos efectos hiperfuncionales vuelven a sus valores normales cuando se exponen a inhibidores de la fosfodiesterasa.

Eficacia y seguridad

La administración sistémica de inhibidores de la fosfodiesterasa se ha limitado por la aparición de efectos secundarios en forma de náuseas y vómitos frecuentes, que a veces obligaban a retirar el fármaco (110). Por otro lado, durante algunos años se publicaron casos individualizados de efectos beneficiosos de la papaverina (alcaloide no opiáceo con actividad inhibidora de la fosfodiesterasa) en el tratamiento de la dermatitis atópica. Sin embargo, los ensayos clínicos a doble ciego no han demostrado un beneficio significativo en los signos y síntomas de la enfermedad (111).

Actualmente se están llevando a cabo nuevas investigaciones con el fin de identificar nuevos compuesto potencialmente terapéuticos

que no tengan efectos sobre el sistema nervioso central (112). Se espera el desarrollo de nuevas moléculas sistémicas y tópicas en los próximos años, entre las cuales están en fases muy avanzadas la Ro 20-1724 y la CP-80633 (113).

Inhibidores de los leucotrienos

Los inhibidores de los leucotrienos se han usado desde hace años en medicina para el tratamiento del asma y de la rinitis alérgica (114), pero aún está por determinar cuál es su verdadera utilidad en los procesos inflamatorios cutáneos. Su introducción en el tratamiento de la dermatitis atópica es muy reciente y se basa en la observación de que los pacientes asmáticos en tratamiento con estos fármacos y que asociaban una dermatitis atópica, mejoraban de sus síntomas cutáneos al administrarles el medicamento. Actualmente, existen comercializados en USA y Europa tres inhibidores de los leucotrienos indicados en el tratamiento del asma: zafirlukast, montelukast y zileuton.

Mecanismo de acción

Los leucotrienos son metabolitos de la vía del ácido araquidónico (115), producidos por la vía de metabolización de la lipo-oxigenasa. Son mediadores que actúan en la quimiotaxis, constricción de la vía aérea, contracción de la musculatura lisa y permeabilidad vascular (116). De esta manera, el mecanismo de acción de los inhibidores de los leucotrienos se basa en interferir en la quimiotaxis, permeabilidad vascular y constricción de la vía aérea inducida por los leucotrienos. Esta función indica un efecto potencial beneficioso de los inhibidores de los leucotrienos en un amplio número de enfermedades cutáneas inflamatorias.

Efectividad y eficacia

Sin embargo, en el momento actual la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la dermatitis atópica no está probada. Existen comunicaciones aisladas de que 20 mg orales dos veces al día de zafirlukast puede ser beneficioso en pacientes adultos con dermatitis atópica de larga evolución (117), aunque sólo se han comunicado los resultados en 4 pacientes. En otro estudio, zileuton fue efec-

Dermatitis Atópica

tivo en cinco pacientes (tres niños y dos adultos) con dermatitis atópica en grado moderado o grave (118).

En la situación actual sólo podemos confirmar que hay una alta probabilidad de que los inhibidores de los leucotrienos puedan llegar a aliviar la sintomatología de la dermatitis atópica, pero son necesarios ensayos clínicos controlados, con mayor número de pacientes con dermatitis atópica y otras enfermedades inflamatorias de la piel, para evaluar de forma real el papel potencial de los antagonistas de los leucotrienos en el tratamiento de los procesos dermatológicos.

Efectos secundarios

Los inhibidores de los leucotrienos parecen bien tolerados en los estudios realizados en pacientes con asma (119). Los efectos secundarios son poco frecuentes y consisten en cefaleas y faringitis. En algunos casos se ha observado hipertransaminasemia transitoria, que se corrigió al retirar el fármaco. Se debe ser cuidadoso a la hora de administrar otros fármacos, por la posibilidad de interacciones medicamentosas, ya que algunos, como el zafirlukast, tienen efectos inhibidores del citocromo P-450, lo cual se ha asociado con un aumento del tiempo de protrombina en pacientes tratados de forma concomitante con warfarina (117).

Antihistamínicos

Los antihistamínicos han sido usados de una forma verdaderamente entusiasta en la dermatitis atópica, desde su introducción hace 60 años, aunque no existe ningún estudio controlado que haya demostrado su eficacia frente al prurito y la dermatitis (9). El uso de estos agentes se ha basado siempre en la asociación de estos pacientes con dermatitis atópica, con rinoconjuntivitis alérgica y otras reacciones inducidas por la histamina, por lo que se creía que las lesiones de eccema debían ser también producidas por los mastocitos. Pero esa hipótesis no tiene base científica y, hoy por hoy, se asume que los efectores de la dermatitis atópica deben ser los linfocitos T, los monocitos y los eosinófilos (120).

De hecho, mientras la histamina es el mediador fundamental en las reacciones alérgicas tipo I, su papel en la dermatitis atópica es dudoso. Para comprobar la verdadera actividad de los mediadores

de los mastocitos en la patogenia de la extravasación de proteínas y el prurito de la dermatitis atópica se ha realizado un estudio mediante microdiálisis dérmica. Se usaron capilares de microdiálisis para aplicar a la piel de nueve pacientes con dermatitis atópica y nueve controles, tres sustancias: el componente 48/80 de la sustancia de la degranulación de los mastocitos (C48/80; 0.05%), histamina (0.01%) y un antihistamínico H1. La extravasación de proteínas inducida por la histamina y el C48/80 estaba reducida de forma significativa en los pacientes con dermatitis atópica frente a los controles. Por otro lado, el bloqueo de los receptores H1 ejercido por la cetiricina reducía de forma significativa la extravasación de proteínas inducida por C48/80, tanto en los pacientes con dermatitis atópica como en los controles, hasta un mismo nivel. Sin embargo, el prurito inducido por el C48/80 desaparecía con cetiricina en los controles, mientras que la intensidad de prurito no se modificaba en los pacientes con dermatitis atópica cuando se administraba un bloqueador de los receptores H1.

De estas observaciones se pudo concluir que en el prurito de los pacientes con dermatitis atópica están involucrados otros mediadores distintos a la histamina, entre los cuales podrían tener especial importancia la quimasa, la triptasa y la IL-4. Por último, habría que establecer en estudios posteriores qué papel fisiopatológico desempeña la extravasación de proteínas en el prurito de la dermatitis atópica (121). Otras moléculas que podrían tener importancia en la fisiopatología del prurito de la dermatitis atópica serían la sustancia P, IL-2, las proteasas, los eicosanoides, las proteínas de los gránulos de los eosinófilos y el factor activador de las plaquetas, aunque no hay evidencias de la participación de ninguno de estos mediadores en la patogenia de la dermatitis atópica (122).

Desde el punto de vista clínico y terapéutico, los antihistamínicos no tienen efecto sobre el prurito y las lesiones de la dermatitis atópica. Además, pueden ser útiles en el manejo general de la dermatitis atópica de dos maneras:

- Para el tratamiento de los procesos acompañantes, como rinoconjuntivitis, urticaria de contacto y alergias a alimentos. Son eficaces tanto los antihistamínicos clásicos como los nuevos agentes no sedantes, entre los que se encuentran la loratadina, la ebastina, la cetiricina y la fexofenadina.

Dermatitis Atópica

- Como sedantes para mejorar el sueño y hacer el prurito más tolerable, son útiles agentes del tipo de la difenhidramina, clorotrimetón e hidroxicina, pero los pacientes tienen que ser conscientes de los efectos soporíferos que pueden padecer y que van a interferir con sus actividades diarias, como la conducción de vehículos o el estudio. Esta utilidad de los antihistamínicos podría estar asociada a su efecto sobre el prurito de origen central (122).

Sin embargo, existe un estudio reciente, realizado en 12 pacientes con dermatitis atópica, que demuestra un aumento de las moléculas de adhesión VCAM-1 de forma local tras la aplicación de pruebas epicutáneas con *Dermatophagoides pteronyssimus*, lo que puede estar relacionado con un aumento de IL-4 o IL-3 producida *in situ*. Esta expresión de moléculas de adhesión puede estar modulada por la cetiricina, aunque estos resultados se deberían comprobar en estudios con un mayor número de pacientes (123).

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Las características crónicas y recalcitrantes de la dermatitis atópica han provocado que, a lo largo de la historia, se hayan usado múltiples opciones terapéuticas sin eficacia probada. Estos tratamientos alternativos se han ido sometiendo, de una forma u otra, y con mayor o menor profundidad, al estudio científico, y han dado lugar a un número variable de casos comunicados y publicados. Las dos alternativas mejor estudiadas en este momento son la medicina tradicional china y los suplementos de ácidos grasos esenciales.

Medicina tradicional china

Es un método de tratamiento alternativo que puede ser administrado por vía oral, además de la tópica y se basa en el uso de varias hierbas combinadas según diferentes formulaciones y según las necesidades de cada paciente. Este tratamiento ha sido usado para la dermatitis atópica (124) y en estudios controlados frente a placebo ha demostrado ser efectivo (125).

Mecanismo de acción

No se conoce el mecanismo de acción por el cual la medicina tradicional china mejora la dermatitis atópica. Sin embargo, se han realizado múltiples estudios con el fin de extrapolar el mecanismo de acción de estas hierbas. En el momento actual, la investigación se centra en estudiar su capacidad para disminuir la expresión del receptor CD23 en las células presentadoras de antígenos (126), un receptor para la IgE que se ha involucrado en la patogénesis de la dermatitis atópica. En términos generales, parece que el aumento de producción de IL-4 por los linfocitos de los pacientes con dermatitis atópica (127) promueve la expresión aumentada de CD23 de tipo B, la cual se ha observado en múltiples células, entre las que se encuentran las células presentadoras de antígenos (128). Esta inhibición del CD23 es dosis-dependiente. Otros efectos secundarios a la administración de hierbas de medicina tradicional china, y que podrían estar asociados a su posible eficacia en la dermatitis atópica, son la disminución en la expresión del HLA-DR o su actividad oxidante y antihistamínica (124).

En un estudio reciente sobre el mecanismo de acción de la medicina tradicional china en dermatitis atópica mediante técnicas histológicas e inmunohisto-químicas, se ha confirmado que produce una disminución significativa de la expresión de HLA-DR, células RFD1+CD23+, RFD7+CD23+, CD1+CD23+ y CD25+. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en la expresión de estas células en la piel de los pacientes no tratados. La expresión de receptores Fc no se modificó en el grupo tratado con medicina tradicional china ni en el grupo control. De esta manera, se ha podido confirmar que la mejoría clínica asociada con la medicina tradicional china se produce por una reducción significativa de las células presentadoras de antígenos CD23+ (126).

Efectividad y eficacia

La efectividad y eficacia de la medicina tradicional china en el tratamiento de la dermatitis atópica han sido estudiadas en varios ensayos clínicos controlados frente a placebo. Uno de los más interesantes se realizó con una mezcla de 10 hierbas que incluía *Potentilla chinensis*, *Tribulus terrestris*, *Rehmannia glutinosa*, *Lophatherum gracile*, *Clematis armandii*, *Ledebouriella saselooides*, *Dictamnus das-*

Dermatitis **Atópica**

ycarpus, *Paeonia lactiflora*, *Schizonepeta tenuifolia* y *Glycyrrhiza glabrae*. Un concentrado de esta mezcla de hierbas fueron administradas por vía oral en forma de bebida o infusión. El placebo consistió en otra bebida formada por una mezcla de hierbas sin actividad frente a la dermatitis atópica, pero que proporcionara condiciones similares de sabor, olor y apariencia. En este estudio se comprobó una disminución del eritema en el 91.4% de los pacientes del grupo tratado, frente al 10.6% en placebo. También se consiguió una disminución de un 85.7% en el porcentaje de área afectada, frente a un 17.3% en el grupo control. Durante el estudio no se encontraron alteraciones analíticas secundarias al tratamiento (129). Estos primeros resultados alentadores hicieron que se realizara un estudio posterior de seguimiento de los pacientes durante un año. Los pacientes que siguieron con el tratamiento con medicina tradicional china mantuvieron los beneficios terapéuticos con mínimos efectos adversos, mientras que los que cesaron el tratamiento experimentaron un empeoramiento de sus lesiones (130).

Más recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico controlado a doble ciego frente a placebo en pacientes chinos con dermatitis atópica que tomaban preparados de medicina tradicional china. Se incluyeron en el estudio 40 pacientes que fueron tratados con una mezcla de medicina tradicional china comercializada, compuesta de *Ledebouriella seselooides*, *Potentilla chinensis*, *Clematis armandii*, *Rehmannia glutinosa*, *Paeonia lactiflora*, *Lophatherum gracile*, *Dictamnus dasycarpus*, *Tribulus terrestris*, *Glycyrrhiza uralensis* y *Schizonepeta tenuifolia*. Se valoró la respuesta al tratamiento en función del eritema, superficie afectada, descamación y liquenificación. Se observó una tendencia generalizada a la mejoría clínica en ambos grupos de pacientes, con independencia de si se trataban con medicina tradicional china o con placebo. No se pudo encontrar una mejoría estadísticamente significativa en el eritema, la superficie afectada ni la descamación, mientras que la liquenificación mejoraba de forma significativa tras 4 semanas de tratamiento. Tampoco se observaron alteraciones analíticas durante el tratamiento en ninguno de los dos grupos. Por tanto, según este estudio, el preparado estudiado de medicina tradicional china no mostraba ningún tipo de beneficio terapéutico en pacientes con dermatitis atópica recalcitrante (131). Esto hace pensar que esta medicina alternativa tie-

ne resultados suficientemente controvertidos, como para que sean necesarios más ensayos clínicos, con un mayor número de pacientes, para valorar de una forma fiable su verdadera eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Efectos secundarios

En general, estos tratamientos desarrollaron pocos efectos secundarios en los ensayos clínicos realizados, pero no están exentos de complicaciones graves. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la hipersensibilidad, la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad. La hepatotoxicidad se suele presentar en forma de elevación reversible e idiosincrásica de las enzimas hepáticas, pero en algún caso se ha producido una hepatotoxicidad grave, que ha tenido como resultado, al menos, una muerte (132).

También se han descrito otros efectos secundarios graves como cardiomiopatía dilatada (133) o síndrome de distrés respiratorio del adulto (134); pero algo todavía más preocupante es que la mayor parte de los preparados que contienen mezclas de hierbas de medicina tradicional china no siguen los controles mínimos de calidad, por lo cual pueden contener contaminantes o sustancias con actividades farmacológicas incompatibles con otras medicaciones del paciente o con su enfermedad de base. Al estudiar la composición de los productos comercializados como medicina tradicional china, se ha descrito la presencia de diversos productos como metilttestosterona, dexametasona, indometacina, clordiazepóxido, prednisolona, betametasona, diazepam, ácido nefenámico, prednisona, hidrocortisona, hidroclorotiazida, clorfeniramina, fenilbutazona, aminopirina, paracetamol, tiamin, cafeína y etaverina. Este hecho, dada la falta de control de las instituciones de sanidad, constituye un riesgo potencial de efectos adversos graves en los pacientes (124).

Ácidos grasos esenciales

En algunos países el aceite de prímula y el aceite de borraja son tratamientos autorizados para el eccema. Su uso se basa en la asociación de las alteraciones del metabolismo del ácido linoléico con la dermatitis atópica, que sugerían que un defecto en la conversión enzimática de este ácido graso esencial por la δ -6-desaturasa podía

Dermatitis Atópica

estar involucrado en las alteraciones de la barrera lipídica cutánea, la maduración postnatal disminuida de los linfocitos T y la menor producción de metabolitos anti-inflamatorios del ácido dihomo- γ -linoléico como prostaglandina E1 y 15-HETrE (135).

Mecanismo de acción

Con la administración del aceite de prímula y de borraja se pretende aportar ácidos grasos esenciales de la serie n-6, como los derivados del ácido linoleico y de esa manera modular los niveles de prostaglandinas y otros metabolitos anti-inflamatorios. Sin embargo, esta hipótesis parte del concepto equivocado de confundir con eccema la piel escamosa de ratas con deficiencias de ácidos grasos (136).

Efectividad y eficacia

Los resultados de los ensayos clínicos realizados hasta el momento con estos compuestos han sido confusos y la eficacia de estos aceites en el tratamiento de la dermatitis atópica sigue sin estar clara (137). Un ensayo clínico reciente a doble ciego y frente a placebo no ha encontrado beneficio significativo en el tratamiento de niños con dermatitis atópica (138). En los últimos tiempos se está mostrando mayor interés por el aceite de borraja que por el aceite de prímula en relación con las distintas concentraciones de ácido γ -linoléico (GLA) que contienen cada uno de ellos. El aceite de prímula contiene un 10% de GLA, el aceite de borraja contiene un 23% (139), lo que ha hecho que se realicen ensayos clínicos de la efectividad del aceite de borraja en la dermatitis atópica, justificando los dudosos resultados anteriores con una baja concentración de GLA contenida en el aceite de prímula.

De esta manera, se ha realizado un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego en 160 pacientes para valorar la eficacia del aceite de borraja en el tratamiento de la dermatitis atópica. Los pacientes se randomizaron para tomar cápsulas que contenían una dosis diaria de 500 mg de aceite de borraja o un placebo, durante un periodo de 24 semanas. Se permitió el uso tópico de un corticoide de baja potencia como terapia de rescate, y se definió como primer criterio de eficacia la cantidad usada hasta que empezaba la respuesta, y como criterio de eficacia secundario la mejoría clínica del enfermo. La res-

puesta al aceite de borraja no mostró una diferencia estadísticamente significativa con la observada con el placebo, aunque se constató un aumento de los niveles plasmáticos de GLA en los pacientes tratados con aceite de borraja. Por otro lado, tampoco se han observado efectos secundarios de interés con este fármaco (140). Los hallazgos se relacionaron con un bajo cumplimiento de los enfermos incluidos en el estudio a la hora de tomar la dosis diaria de aceite de borraja (141). A pesar de todo lo expuesto, este tratamiento sigue siendo polémico y su eficacia real aún no está demostrada de una forma clara.

OTROS TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN LA DERMATITIS ATÓPICA

Metotrexato

Utilizado durante más de 30 años en el tratamiento de la psoriasis, ha demostrado ser poco beneficioso en la dermatitis atópica, a dosis semanales. En los últimos años, se ha sugerido que un régimen de dosificación alternativa puede ser beneficioso en pacientes con dermatitis atópica extensa o moderada (menor que la candidata a tratamiento con ciclosporina). El tratamiento comienza con metotrexato a razón de 2.5 mg administrados 4 de los 7 días de la semana de forma consecutiva, cada semana, con ajuste individual dependiente de la respuesta (95). Como ocurre con la ciclosporina, hay que ser prudente a la hora de establecer el límite de tratamiento en un periodo de 3 a 6 meses. Cuando la dermatitis atópica empieza a estar bajo control, los pacientes pueden ser tratados mediante radiaciones ultravioletas, por lo que se puede retirar el tratamiento con metotrexato.

Talidomida

Aunque no hay ensayos clínicos controlados sobre la eficacia de la talidomida en la dermatitis atópica, se han comunicado experiencias beneficiosas en México y Brasil (9), por ello se deberían realizar

Dermatitis Atópica

estudios aleatorizados, controlados, antes de considerar un fármaco con efectos secundarios tan graves como un tratamiento sistémico efectivo para la dermatitis atópica generalizada y grave.

Cromoglicato disódico

El uso de este fármaco en la década de los 80 se basaba en la teoría patogénica que sostenía que algunos tipos de dermatitis atópica estaban vinculados a una respuesta a antígenos orales derivados de los alimentos, lo que provocaría la producción de anticuerpos en la mucosa intestinal. Sin embargo, los estudios realizados sobre la eficacia del cromoglicato sódico por vía oral en el tratamiento de la DA demostraron que su administración no aporta ningún beneficio clínico (142).

Timopentina

La administración de hormona tímica, timoestimulina o timopentina, a dosis de 1mg/kg, ha resultado también beneficiosa en algunos casos aislados (143). Sin embargo, no hay estudios sobre este fármaco y todavía se considera en fase experimental, y por tanto no aprobado aún para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Antibioterapia

Está indicada en el caso de pacientes con infecciones por estafilococos (144). Los pacientes con infecciones recurrentes deben someterse a un régimen de antibióticos, entre los que se recomienda una pauta de cefalosporina oral a razón de 250 mg, 4 veces al día durante 5 días, ante el primer signo de pústulas o impétigo.

Ketoconazol

Algunos autores han relacionado la dermatitis atópica, sobre todo la que afecta a cabeza y cuello, con una sensibilización a *Malassezia*, aunque su verdadero papel patogénico es controvertido (145). Se ha realizado un estudio aleatorizado, doble ciego frente a placebo, para evaluar la eficacia del ketoconazol oral en el tratamiento de

29 adultos con dermatitis atópica y alérgicos a las levaduras. En el grupo tratado con ketoconazol se produjo una disminución de los niveles de IgE total y específica frente a *M. furfur* y *C. albicans*, sin que se observen modificaciones de los niveles séricos de IgE a *D. pteronyssimus*. Sin embargo, el ketoconazol no produjo mejorías significativas de las lesiones en comparación con el grupo control (146).

Anapsos

El extracto de *Polypodium leucotomos*, fue un tratamiento antiprosoriásico preconizado desde la década de los 80. Se le atribuía cierto papel inmunomodulador mediante la estimulación de los linfocitos T supresores y posteriormente se realizaron varios estudios acerca de su utilidad en el tratamiento de la dermatitis atópica. Aunque en un principio, la administración oral de anapsos producía una disminución de la respuesta linfocitaria y de la producción de inmunoglobulinas, ningún estudio pudo demostrar eficacia clínica en la dermatitis atópica.

Psicoterapia

La asociación de esta enfermedad con variables psicosociales es evidente y ello ha hecho que se estudien las técnicas de actuación psicológica y sus efectos en la dermatitis atópica. Por un lado, la aplicación de masajes determinó una mejoría, tanto de las lesiones cutáneas, como de las variables psicosociales de la dermatitis atópica, en un estudio controlado de 20 pacientes (147). Por otro lado, también se han intentado las modificaciones del comportamiento basadas en terapias de relajación, pero no se han llegado a estudiar en profundidad (148). En un ensayo clínico sobre 18 niños con dermatitis atópica extensa recalcitrante, tratados mediante hipnoterapia (relajación, manejo del estrés, sugestión directa para evitar el rascamiento, reforzamiento del ego, sugestión post-hipnótica e instrucciones para auto-hipnosis) se consiguió una reducción significativa del prurito, rascamiento, alteraciones del sueño y estrés emocional. El uso de corticosteroides disminuyó un 40% a las 4 semanas, un 50% a las 8 semanas y un 60% a las 16 semanas (149). De esta manera, algunos autores han hecho hincapié en la importancia

Dermatitis Atópica

del apoyo psicológico y la reducción del estrés en el manejo óptimo de la dermatitis atópica (150).

Medidas higiénicas

En la etiopatogenia de la dermatitis atópica se han implicado factores ambientales, entre los que parecen tener especial importancia los ácaros del polvo. Se ha realizado un estudio controlado y randomizado en 20 pacientes adultos con dermatitis atópica, para valorar la eficacia de las medidas encaminadas a la eliminación de los ácaros del medio ambiente en el tratamiento de la dermatitis atópica. Se utilizaron revestimientos impermeables a los ácaros en las habitaciones y spray acaricida formulado a base de ácido tánico y benzilbenzoato. Tras un año de seguimiento, estas medidas no parecen producir mejoría clínica significativa de las lesiones frente al grupo control (151).

TERAPIAS EMERGENTES

Anticuerpos monoclonales

Se ha descrito recientemente un tratamiento experimental para la dermatitis atópica, a base de la B-F5 (BF-5 mAb), anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador de las células T, CD4 (152).

Mecanismo de acción

Todavía no está aclarado por completo, pero parece relacionado con la inhibición de las células CD4 responsables del mecanismo de activación de la respuesta inmunológica tipo Th2, factor imprescindible en la patogenia de la dermatitis atópica.

Sin embargo, la adición *in vitro* de anticuerpos monoclonales anti-CD4 en un cultivo mixto de linfocitos murinos primarios inhibe la secreción de IL-2 y de forma parcial la de IFN- γ . Tras una reestimulación en ausencia de anti-CD4, las células aloactivadas tratadas producen más citocinas de tipo 2 (IL-4 e IL-3) que las células aloactivadas no tratadas (153). Por otra parte, la administración *in*

vivo de anticuerpos monoclonales anti-CD4, inhibe la secreción inducida por aloantígenos de citocinas de tipo I (IL-2 e IFN- γ), pero no de las de tipo II (IL-4 e IL-10) (154). Esto se ha relacionado con determinados casos de empeoramiento tras la administración del fármaco.

Efectividad y eficacia

Hasta el momento, los anticuerpos monoclonales anti-CD4 han sido estudiados en psoriasis con resultados alentadores, pero existen pocos datos sobre su utilidad en la dermatitis atópica. Recientemente se ha realizado un estudio piloto en tres pacientes con formas graves de dermatitis atópica en los cuales se ha instaurado tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD4 (B-F5) en forma de perfusión intravenosa cada 2 días. Se usaron como controles a dos pacientes con psoriasis. La administración de B-F5 produjo una mejoría en dos de los pacientes, pero en un caso se produjo un empeoramiento intenso de las lesiones entre los días 8 y 30 tras el tratamiento, que se asoció con un aumento de las células CD4+CD25+, HLA-DR+ y CD45RO+ en sangre periférica y eosinofilia. En los pacientes con psoriasis se observó una mejoría significativa de sus lesiones (155).

Estos primeros resultados hacen dudar de las indicaciones y criterios de selección de los pacientes con dermatitis atópica que pueden ser tratados con anticuerpos monoclonales. Serán necesarios ensayos clínicos controlados que aclaren la verdadera eficacia y eficiencia de estos tratamientos en formas graves de dermatitis atópica, siempre teniendo en cuenta en el diseño de los protocolos la posibilidad de alteraciones del balance Th1/Th2 con la administración del B-F5.

Efectos adversos

Al margen del caso de empeoramiento por alteraciones del balance Th1/Th2 que hemos comentado, la administración de B-F5 suele ser bien tolerada y los efectos secundarios también suelen ser moderados y vinculados a la primera dosis del fármaco. Entre los descritos se incluyen náuseas, vómitos, temblores, cefalea, diarrea y dolor abdominal. Se resuelven de forma espontánea tras la primera perfusión y no se observan a partir de la segunda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Vozmediano JM. La dermatitis atópica. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz. Cádiz, 1988.
2. Fernández Vozmediano JM, Manrique Plaza A. Tratamiento médico y cosmético de la dermatitis atópica. *Dermatología Cosmética* 1993;4:187-190.
3. Stein CM, Pincus T. Glucocorticoids. En: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED (eds). *Textbook of Rheumatology* (5ª ed). Philadelphia, WB Saunders 1997:787-903.
4. Wilder RL. Corticosteroids. En: Kooperman WJ (ed). *Arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology* (13ª ed). Baltimore, Williams & Wilkins 197:731-747.
5. Boumpas DT, et al. Glucocorticoid therapy for immune mediated diseases. Basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119:1198-1208.
6. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-1362.
7. Williams LC, Nesbitt LT. Update on systemic glucocorticosteroids in Dermatology. *Dermatol Clin* 2001;19:63-77.
8. Schimmer BP, Parker KL. Hormona suprarrenocorticotrópica; esteroides suprarrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y los efectos de las hormonas suprarrenocorticales. En: Hardam JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A (eds). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (9ª ed). McGraw-Hill. Interamericana, México DF, 1996:1551-1579.
9. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2000;18:1-11.
10. Liu J. FK 506 and cyclosporin, molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Immunol Today* 1993;14:290-295.
11. Campbell DE, Kemp AS. Cyclosporin restores cytokine imbalance in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:857-859.
12. Farrell AM, Antrobus P, Simpson D, Powell S, Chapel HM, Ferry BL. A rapid flow cytometric assay to detect CD4+ and CD8+ T-helper (Th) 0, Th1 and Th2 cells in whole blood and its application to study cytokine levels in atopic dermatitis before and after cyclosporin therapy. *Br J Dermatol* 2001;144:24-33.
13. Van Joost T, Stolz E, Heule F. Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin diseases. *Arch Dermatol* 1987;123:166-167.
14. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:137-140.
15. Camp RDR, Reitamo S, Friedmann PS, Ho V, Heule F. Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis. Report of an international workshop April 1993. *Br J Dermatol* 1993;129:217-220.
16. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2001;81:22-27.
17. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Marks R, Camp RD, English JS, Freeman K, Holden CA, Rogers SC, Oliwiecki S, Friedmann PS, Lewis-Jones MS, Archer

- CB, Adriaans B, Douglas WS, Allen BR et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136:76-81.
18. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedman PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994;130:376-380.
 19. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:653-659.
 20. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AY, Wilson NJE, Graham-Brown RAC, Sowden JM, Beard AL, Sumner MJ, Berth-Jones J. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-58.
 21. Gonzalez-Otero F. Cyclosporin in children with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:1029-1030.
 22. Zachariae H. Renal toxicity of long-term cyclosporin. *Scand J Rheumatol* 1999;28:65-68.
 23. Ho V, Cloutier MAR, Gratton D. Neoral in the treatment of psoriasis. Consensus treatment guidelines. *J Cutan Med Surg* 1997;1:209-215.
 24. Fung JJ, Todo S, Starzl TE. Tacrolimus in solid organ transplantation. In Lieberman R, Mukherjee A (eds). Principles of drug development in transplantation and autoimmunity. Austin, RG Landes, 1996:183-190.
 25. Goto T, Kino S, Hatanaka H, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, Imanaka H. FK506. A historical perspective. *Transplant Proc* 1991;23:2713-2717.
 26. Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC. Tacrolimus. *Piel* 2001;16:48-54.
 27. Venkataramanan R, Jain A, Cadoff E, Warty VS, Iwasaki K, Nagase K. Pharmacokinetics of FK506: preclinical and clinical studies. *Transplant Proc* 1990;22 (Suppl 1):52-56.
 28. Venkataramanan R, Jain A, Warty VS, Abu-Elmagd K, Alessani M, Lever J, Krajak A, Flowers J, Mehta S, Zuckerman S. Pharmacokinetic of FK506 in transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:2736-2740.
 29. Mekki O, Lee O, Carrier S, Klintmalm G, Shaefer M, Burke P. The effect of food on oral bioavailability of tacrolimus (FK506) in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1992;53:229.
 30. Shiraga T, Matsuda H, Nagase K, Iwasaki K, Noda K, Yamazaki H, Shimada T, Funae Y. Metabolism of FK506, a potent immunosuppressive agent, by cytochrome P450 3A enzymes in rat, dog and human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1994;47:727-735.
 31. Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H, Nagase K, Tokuma Y, Hata T, Fujii Y, Sakuma S, Fujitsu T, Fujikawa A. Further metabolism of FK506 (tacrolimus): identification and biological activities of the metabolites oxidised at multiple sites of FK506. *Drug Metab Dispos* 1995;23:28-34.
 32. Sigal NH, Dumont FJ. Cyclosporine A, FK506 and rapamycin: pharmacological probes of lymphocyte signal transduction. *Annu Rev Immunol* 1992;10:519-560.
 33. Rao A. NF-AT: a transcription factor required for the coordinate induction of several cytokine genes. *Immunol Today* 1994;15:274-281.
 34. Michel G, Kemeny L, Homey B, Ruzicka T. FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. *Immunol Today* 1996;17:106-108.
 35. de Paulis A, Stellato C, Cirillo R, Ciccarelli A, Oriente A, Marone G. Anti-inflammatory effect of FK506 on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;99:723-728.
 36. Eberlein-König B, Michel G, Ruzicka T, Przybilla B. Modulation of histamine releases in vitro by FK506 and interleukin-3 is determined by sequence of incubation. *Arch Dermatol Res* 1997;289:606-608.
 37. Homey B, Assmann T, Lauerma AI. Topical FK506: suppression of Th1 and Th2 cytokine induction in lymph node cells in vivo. *J Invest Dermatol* 1996;107:476.
 38. Homey B, Assmann T, Woehr HW. Topical FK506 suppresses interleukin-12 and costimulatory molecule expression in vivo. *J Invest Dermatol* 1997;109:454.
 39. Panhans A, Bieber T. FK506 (tacrolimus) impairs the phenotypic and functional differentiation of human epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1996;107:485.
 40. Lemster BH, Carroll PB, Rilo HR, Johnson N, Nikaein A, Thomson AW. IL-8/IL-8 receptor in psoriasis and the response in systemic tacrolimus (FK506) therapy. *Clin Exp Immunol* 1995;99:148-154.
 41. Thomson AW, Nalesnik MA, Rilo HR, Woo J, Carroll PB, van Thiel DH. ICAM-1 and E-selectin expression in lesional biopsies of psoriasis patient responding to systemic FK506 therapy. *Autoimmunity* 1993;15:215-223.
 42. Greig G, Burtin P, Scott G, Wolff K, Rappersberger K, Legangneux E. Oral SDZ ASM 981. Pharmacokinetic profile in humans. [P-513]. Meeting of de American Academy of Dermatology, Washington DC, USA, 2-7 Marzo 2001.
 43. Meingassner JG, Fahrngruber H, Bavandi A. SDZ ASM 981 oral shows activity against murine allergic contact dermatitis, different from FK 506 and cyclosporine A. [P-12]. Meeting of de American Academy of Dermatology, Washington DC, USA, 2-7 Marzo 2001.
 44. Jones EL, Epinette WW, Hackney VC, Menendez L, Frost P. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. *J Invest Dermatol* 1975;65:537-542.
 45. Enk AH, Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997;350:494.
 46. Bohm M, Beissert S, Schwarz T et al. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997;349:541.
 47. Hohenleutner U, Mohr VD, Michel S, Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporin treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1997;350:1748.
 48. Worm M, Sterry W, Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatol* 2000;143:1324.
 49. Engui EM, Mirkovitch A, Allison AC. Lymphocyte selective anti-proliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol* 1991;33:175-183.
 50. Kitchin JE, Pomerantz MK, Pak G, Washenik K, Shupack JL. Rediscovering mycophenolic acid. A review of its mechanism, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:445-449.
 51. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:265-268.

52. Pickenacker A, Luger TA, Schwarz T. Dishidrotic eczema treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 1998;134:378-379.
53. Grundmann-Kollmann KM, Korting HC, Behrens S, , Leiter U, Krahn G, Kaufmann R, Peter RU, Kerscher M. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1999;141:175-176.
54. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;143:385-391.
55. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;137:870-873.
56. Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;143:1324-1326.
57. Grundmann-Kollman M, Kaufman R, Zollner TM. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001;145:351-352.
58. Epinette WW, Parker CM, Jones EL, Greist MC. Mycophenolic acid for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:962-971.
59. Satchell AC, Barnetson RSC. Staphylococcal septicaemia complicating treatment of atopic dermatitis with mycophenolate. *Br J Dermatol* 2000;143:202-203.
60. Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001;638-639.
61. Younger IR, Harris DWS, Colver GB. Azathioprine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:281-286.
62. Spencer ES, Anderson HK. Viral infections in renal allograft recipients treated with long-term immunosuppression. *Br Med J* 1979;2:829-830.
63. Abdou NJ, Zweiman B, Castella SR. Effects of azathioprine therapy on bone marrow-dependent and thymus-dependent cells in man. *Clin Exp Immunol* 1973;13:55-64.
64. Elion GB. Significance of azathioprine metabolites. *Proc R Soc Med* 1972;65:257-260.
65. Stevens JE, Villoughby DA. The anti-inflammatory effect of some immunosuppressive agent. *J Pathol* 1968;9:367-373.
66. Homo-Delarch F, Bach JF, Dardenne M. In vitro inhibition of prostaglandin production by azathioprine and 6-mercaptopurine. *Prostaglandins* 1988;35:479-491.
67. August PJ. Azathioprine in the treatment of eczema and actinic reticulid. *Br J Dermatol* 1982;107 (suppl 22):23
68. Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. Azathioprine in severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 1995;133 (suppl 45):18
69. Morrison JGL, Schultz EJ. Treatment of eczema with cyclophosphamide and azathioprine. *Br J Dermatol* 1978;98:203-207.
70. Tan BB, Lear JT, Gawkrödger DJ, English JS. Aziothioprine in dermatology. A survey of current practice in the UK. *Br J Dermatol* 1997;136:351-355.
71. Lear JT, English JSC, Jones P. Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:642-643.
72. Bottomley WW, Ford G, Cunliffe WJ, Cotterill JA. Aggressive squamous cell carcinomas developing in patients receiving long-term azathioprine. *Br J Dermatol* 1995;133:460-462.
73. Snow JL, Gibson LE. A pharmacogenetic basis for the safe and effective use of azothioprine and other thiopurine drugs in dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:114-115.
74. Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:4-13.
75. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Paliard X, Banchereau J, Spits H, De Vries JE. IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN-gamma. *J Immunol* 1988;141:1218-1224.
76. Gajewski TF, Fitch FW. Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation. IFN-gamma inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. *J Immunol* 1988;140:4245-4252.
77. Yokozeki H, Katayama I, Ohki O, Arimura M, Takayama K, Matsunaga T, Satoh T, Umeda T, Azuma M, Okumura K, Nishioka K. Interferon-gamma differentially regulates CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2/B70) expression on human Langerhans cells. *Br J Dermatol* 1997;136:831-837.
78. Boguniewicz M, Jaffe HS, Izu A, Sullivan MJ, York D, Geha RS, Leung DY. Recombinant gamma interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am J Med* 1990;88:365-370.
79. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DYM, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, Bucalo LR, Hirabayashi SE, Tofte SJ, Cantu-Gonzales G. Recombinant interferon-gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:189-197.
80. Schneider LC, Baz Z, Zarcone C. Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:263-268.
81. Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ, Cooper KD. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998;134:799-804.
82. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, Kim TY. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1033-1040.
83. Cohn E, Strong L, Hughes W. Preparation and properties of serum and plasma proteins: a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68:459-475.
84. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-493.
85. Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, et al. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. *Clin Exp Immunol* 1996;104 (suppl 1):3-9.
86. Lam L, Whitsett CF, McNicholl JM, et al. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1993;342:678.
87. Jolles S, Hughes J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin. A report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000;142:551-554.
88. Kimata H. High dose gamma globulin treatment for atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1994;70:335-336.

89. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-158.
90. Jolles S, Hughes JR, Rustin M. Intracellular interleukin-4 profiles during high-dose intravenous immunoglobulin treatment of therapy resistant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:121-123.
91. Jolles S, Hughes JR, Whittaker S. Dermatological uses of high dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg). *Arch Dermatol* 1998;134:80-86.
92. Gonzalez F, Sáenz A, Ferreira M. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol (Suppl)* 2001;18:47.
93. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf* 1993;9:254-262.
94. Jolles S, Hill H. Management of aseptic meningitis secondary to intravenous immunoglobulin. *Br Med J* 1998;316:936.
95. Hanifin JM, Chan SC. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Management of atopic dermatitis: Current status and future possibilities. *Dermatol Ther* 1996;1:9-18.
96. Fernández Vozmediano JM. La dermatitis atópica VI. Tratamiento (Medidas generales, medicación Tópica y General). *Antol Dermatol* 1982; 11:11-14.
97. Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Oral psoralen photochemotherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992;98:25-30.
98. Bevilacqua PM, Edelson RL, Gasparro FP. High performance liquid chromatography analysis of 8-methoxypsoralen monoadducts and crosslinks in lymphocytes and keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1991;97:151-155.
99. Krutmann J, Ellmets CA. *Photoimmunology*. Blackwell Science, Oxford. 1995.
100. Krutmann J. Therapeutic photoimmunology: photoimmunology mechanism in photo(chemo)therapy. *J Photochem Photobiol B* 1998;44:159-164.
101. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996;1:24-31.
102. George SA, Bilsland DJ, Jonhson BE, Ferguson J. Narrow-band (TL01) Uvb air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 128;49-56.
103. Mohla G, Horvath N, Stevens S. Quality of life improvement in a patient with severe atopic dermatitis treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:780-782.
104. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig J. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:577-582.
105. Walchner M, Röcken M. Topical treatment regimens: PUVA. *Dermatol Ther* 1999;11:37-45.
106. Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J. Creme-PUVA-photochemotherapy. *Hautarzt* 1997;48:89-93.
107. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, Leibold M, Lew R, Naldi L, Parrish JA, Piepkorn M, Stern RS, Weinstein GD, Whitmore SE. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:595-598.
108. Epstein E. Theophylline ethylenediamine as an antipruritic agent. *Arch Dermatol Syph* 1946;53:281-284.
109. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, Tofte SJ, Henderson WR Jr, Kirby DS, Weiner ES. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996;107:51-56.
110. Torphy TJ, Udem BJ. Phosphodiesterase inhibitors. New opportunities for the treatment of asthma. *Thorax* 1991;46:512-523.
111. Graham-Brown R. Atopic dermatitis. Unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000;18:153-158.
112. Torphy TJ. Phosphodiesterase isoenzymes. Molecular targets for novel antiasthma agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:351-370.
113. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. New targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:72-77.
114. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, Glass M, Hanby LA, Bonucelli CM. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. *Clin Ther* 1997;19:675-690.
115. Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 1986;55:69-102.
116. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest* 1997;111:27S-34S.
117. Carruci JA, Washenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:785-786.
118. Woodmansee DP, Simon R. A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:548-552.
119. Spector SL. Management of asthma with zafirlukast: clinical experience and tolerability profile. *Drugs* 1996;52 (suppl 6):36-46.
120. Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S123-S125.
121. Rukwied R, Lischetzki G, McGlone F, Heyer G, Schmelz M. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. *Br J Dermatol* 2000;142:1114-1120.
122. Greaves M. Mast cell mediators other than histamine induced pruritus in atopic dermatitis patients. A dermal microdialysis study. Editorial. *Br J Dermatol* 2000;142:1079-1080.
123. Boone M, Lespagnard L, Renard N, Song M, Rihoux JP. Adhesion molecule profiles in atopic dermatitis vs. Allergic contact dermatitis: pharmacological modulation by cetirizine. *J Eur Acad Dermat Venereol* 2000;14:263-266.
124. Koo J, Arain S. Traditional Chinese medicine for the treatment of dermatologic disorders. *Arch Dermatol* 1998;134:1388-1393.
125. Sheehan MP, Atherton DJ. One year follow-up of children treated with Chinese medicinal herbs for atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994;140:488-493.
126. Xu XJ, Bannerjee P, Rustin MHA, Poulter LW. Modulation by Chinese herbal therapy of immune mechanisms in the skin of patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1997;136:54-59.

127. Vollenweider S, Saurat JH, Rocken M, Hauser C. Evidence suggesting involvement of interleukin-4 (IL-4) production in spontaneous IgE synthesis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1088-1095.
128. Yokota A, Kikutani H, Tanaka T. Two species of human Fc epsilon receptor II (Fc-epsilon RII-CD23): tissue specific and IL-4-specific regulation of gene expression. *Cell* 1988;55:611-618.
129. Sheehan MP, Atherton DJ. A controlled trial of traditional Chinese medicinal plants in widespread non-exudative atopic eczema. *Br J Dermatol* 1992;340:13-17.
130. Sheehan MP, Stevens H, Ostlere LS, Atherton DJ, Brostoff J, Rustin MHA. Follow-up of adult patients with atopic eczema treated with Chinese herbal therapy for one year. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:136-140.
131. Fung AYP, Look PCN, Chong LY, But P, Wong E. A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999;38:387-392.
132. Perharic-Walton L, Murray V. Toxicity of Chinese hermal remedies. *Lancet* 1992;340:674.
133. Ferguson JE, Chalmers RLG, Rowlands DJ. Reversible dilated cardiomyopathy following treatment of atopic eczema with Chinese herbal medicine. *Br J Dermatol* 1997;136:592-593.
134. Shiota Y, Wilson JG, Matsumoto H. Adult respiratory distress syndrome induced by a Chinese medicine, Kamisyoyo-San. *Intern Med* 1996;35:494-496.
135. Schäfer L, Kragballe K. Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991;96:10-15.
136. Hanifin JM. Diet and atopic dermatitis. *West J Med* 1989;151:649-650.
137. Horrobin DF, Stewart C. Evening primrose oil and eczema. *Lancet* 1990;335:864-865.
138. Hederos CA, Berg A. Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75:494-497.
139. Kämmerer W. Essentielle Fettsäuren zur Therapie der atopischen Dermatitis. *Pharm Z* 1994;28:9-15.
140. Henz BM, Jablonska S, van der Kerkhof PCM, Stingl G, Blaszczyk M, Vander Valk PGM, Veenhuizen R, Muggli R, Raederstorff D. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999;140:685-688.
141. Kapoor R, Klimaszewski A. Efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;143:200.
142. Fernández Vozmediano JM. La dermatitis atópica VII. Tratamiento (esquema de tratamiento, perspectivas terapéuticas actuales y psicoterapia). *Antol Dermatol* 1982;12:11-14.
143. Leung DYM, Hirsch RL, Schneider L, et al. Thymopentin therapy reduces the clinical severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:927-933.
144. Hanifin JM, Rogge JI. Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1997;113:1383-1386.
145. Brehler RBS, Luger TA. Atopic dermatitis: the role of *Pityriopsis ovale*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:5-6.
146. Bäck O, Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:34-38.
147. Schachner L, Field T, Hernandez-Reif M, Duarte AM, Krasnegor J. Atopic dermatitis symptoms decreased in children following massage therapy. *Pediatr Dermatol* 1998;15:390-395.
148. McMenamy CJ, Katz RG, Gipson M. Treatment of eczema by EMG biofeedback and relaxation training. A multiple baseline analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1988;19:221-227.
149. Stewart AC, Thomas SE. Hypnotherapy as a treatment for atopic dermatitis in adults and children. *Br J Dermatol* 1995;132:778-783.
150. Crossen JR. Psychological assessment and treatment of patients with atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996;1:94-103.
151. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, Neumann C. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;145:70-74.
152. Morel P, Revillard JP, Nicolas JF, Wijdenes J, Rivoza H, Thivolet J. Anti-CD4 monoclonal antibody therapy in severe psoriasis. *J Autoimmun* 1992;5:465-477.
153. Stumbles P, Mason D. Activation of CD4+ T cells in the presence of a nondepleting monoclonal antibody to CD4 induces a Th2-type response in vitro. *J Exp Med* 1995;182:5-13.
154. Siegling A, Lehmann M, Riedel H. A nondepleting anti-rat CD4 monoclonal antibody that suppresses T helper 1-like but not T helper 2-like intragraft lymphokine secretions induces long-term survival of renal allograft. *Transplantation* 1992;57:464-466.
155. Robinet E, Stamm C, Nicolas JF, Faure M, Mercatello A, Coronel B, Wijdenes J, Bienvenu J, Revillard JP, Claudy A. CD4 monoclonal antibody administration in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:582-588.