

Monografías de Dermatología

Director: Prof. Francisco M. Camacho

volumen 25 - nº 3
mayo-junio 2012

25
ANIVERSARIO
1987-2012

Dermatitis atópica

Luis Puig



EPIDEMIOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

BARRERA CUTÁNEA EN DERMATITIS ATÓPICA

INMUNOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA.

BASES INMUNOLÓGICAS DE LA FISIOPATOGENIA DEL ECCEMA ATÓPICO

**PAPEL DE LAS PRUEBAS EPICUTÁNEAS Y EL PRICK TEST
EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA**

**CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA**

TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Monografías de Dermatología

volumen 25 - nº 3 - mayo-junio 2012

Dermatitis atópica

Coordinador: Luis Puig

Edición y Administración

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.)

Madrid

C/ Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid

Periodicidad

MONOGRAFÍAS DE DERMATOLOGÍA publica 6 números al año

Suscripciones

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.)

Correo electrónico (Dpto. Suscripción):

consuelo@grupoaulamedica.com

Por teléfono: 913 576 609

Por fax: 913 576 521

Por e-mail: consuelo@grupoaulamedica.com

Precios suscripción/pedidos: La suscripción anual para la revista MONOGRAFÍAS DE DERMATOLOGÍA, 6 números al año:

- 138,66 € Profesional
- 194,13 € Institución

Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

Cambio de domicilio: Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones cuando éste se produzca.

Depósito Legal: M-9.489-1991

ISSN: 0214-4735

Soporte válido: 17/05-12-CM

Dermatitis atópica

Coordinador: Luis Puig

Director. Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

COLABORADORES

A. Alomar

Profesor de Dermatología
Universitat Autònoma
de Barcelona.
Institut Universitari Dexeus.
Barcelona

A. M.^a Giménez Arnau

Médico Adjunto del Servicio
de Dermatología y Venereología.
Unidad de Inmunología y
Alergia Cutánea.
Hospital del Mar. IMAS.
Universitat Autònoma
de Barcelona

E. Baselga Torres

Jefe Clínico. Unidad de
Dermatología Pediátrica.
Servicio de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu i
Sant Pau. Universitat Autònoma
de Barcelona

E. Serra Baldrich

Adjunto Dermatología.
Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau. Barcelona

A. Catalá

Residente de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau. Barcelona

J. L. Spertino

Residente de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau. Barcelona

F. Javier Ortiz de Frutos

Servicio de Dermatología.
Hospital 12 de Octubre.
Madrid

M. Torres Pradilla

Dermatólogo.
Fellow Dermatología Pediátrica.
Hospital de Sant Pau.
Barcelona



© GRUPO AULA MEDICA, S.L. 2012.

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.



Monografías de Dermatología

volumen 25 - nº 3 - mayo-junio 2012

DIRECTOR

F. M. Camacho Martínez (Sevilla)

DIRECTORES ADJUNTOS

J. C. Moreno Giménez (Córdoba)

L. Requena Caballero (Madrid)

SUBDIRECTORES

A. Kaminsky (Argentina)

J. M.^a Mascaró Ballester (Barcelona)

COMITÉ EDITORIAL

Consejo Asesor: M. Aizpun (Logroño). V. Alegre (Valencia). A. Alomar Muntañola (Barcelona). M. Allevato (Argentina). R. Arenas (México). L. Azulay (Brasil). R. Ballona (Perú). E. Baselga (Barcelona). I. Bielsa (Barcelona). R. Bosch García (Málaga). R. Botella (Valencia). F. Bravo (Perú). J. Bravo Piris (Salamanca). C. Brufau (Murcia). A. Buendía (Granada). H. Cabo (Argentina). H. N. Cabrera (Argentina). H. Cáceres (Perú). J. Calap Calatayud (Cádiz). A. Camps Fresneda (Barcelona). F. Carapeto Márquez de Prado (Zaragoza). J. G. Chalela (Colombia). J. L. Cisneros (Barcelona). L. Conde-Salazar Gómez (Madrid). J. Conejo-Mir (Sevilla). A. Cordero Jr. (Argentina). V. Crespo (Málaga). J. de la Cuadra Oyanguren (Valencia). E. Daudén (Madrid). V. Delgado Florencio (Granada). J. Escudero Ordóñez (Sevilla). A. España (Pamplona). M. T. Estrach Pañella (Barcelona). R. Falabella (Colombia). I. Febrer (Valencia). P. Fernández-Peñas (Madrid). V. Fernández Redondo (Santiago de Compostela). C. Ferrándiz Foraster (Barcelona). L. Ferrándiz Pulido (Sevilla). J. Ferrando Barberá (Barcelona). E. Fonseca Capdevila (La Coruña). R. L. Galimberti (Argentina). B. García Bravo (Sevilla). A. García Díez (Madrid). M.^a J. García Hernández (Sevilla). V. García Mellado (Granada). R. García Montelongo (Sta. Cruz de Tenerife). V. García Patos (Barcelona). C. F. Gatti (Argentina). A. Giménez Arnau (Barcelona). F. González Otero (Venezuela). P. Grasa Jordán (Zaragoza). F. Grimalt Sancho (Barcelona). R. Grimalt Santacana (Barcelona). A. Guerra Tapia (Madrid). C. Guillén (Valencia). M. T. Gutiérrez Salmerón (Granada). M. I. Herane (Chile). E. Hernández Pérez (El Salvador). E. Herrera Ceballos (Málaga). C. Herrero Mateu (Barcelona). T. Hojyo Tomoko (México). J. F. Honeyman (Chile). R. Isa Isa (República Dominicana).

P. Jaén (Madrid). L. Jaimovich (Argentina). M. Larralde (Argentina). P. Lázaro Ochaita (Madrid). M. Lecha Carralero (Barcelona). A. Ledo Pozueta (Madrid). J. Malveyh (Barcelona). R. Martí Laborda (Lérida). J. M. Mascaró Galy (Barcelona). J. Mazuecos (Sevilla). A. Miranda (Valladolid). M. Moragón (Alicante). D. Moreno Ramírez (Sevilla). M. A. Muñoz Pérez (Sevilla). R. Naranjo Sintés (Granada). J. Ocampo (México). L. Olmos Acebes (Madrid). W. Ollague Loaiza (Ecuador). R. Ortega del Olmo (Granada). Y. Ortiz (México). N. Pérez Oliva (Oviedo). C. Peteiro (Santiago de Compostela). A. M. Pierini (Argentina). J. Peyrí Rey (Barcelona). J. Piquero Martín (Venezuela). L. Puig Sanz (Barcelona). S. Puig Sardá (Barcelona). R. Pujol (Barcelona). M. Ramos-e Silva (Brasil). I. Querol (Zaragoza). P. Redondo (Pamplona). M. Ribera Pibernat (Barcelona). A. Rodríguez Pichardo (Sevilla). M. A. Rodríguez-Prieto (León). C. Romaguera Sagrera (Barcelona). M. A. Romero (Cádiz). A. Rondón Lugo (Venezuela). R. Ruiz Maldonado (México). O. Sanmartín (Valencia). J. L. Sánchez Lozano (Madrid). P. Sánchez Pedreño (Murcia). F. Sánchez de Paz (Madrid). E. Sánchez-Yus (Madrid). M. Sanguenza (Bolivia). M. Sanguenza (USA). S. Serrano Ortega (Granada). J. Soto Melo (Madrid). J. Soto de Delas (San Sebastián). F. Stengel (Argentina). J. Terencio de las Aguas (Alicante). J. Toribio Pérez (Santiago de Compostela). A. Torrelo (Madrid). V. Torres Lozada (México). P. Umbert Millet (Barcelona). P. de Unamuno Pérez (Salamanca). F. Vanaclocha (Madrid). H. Vázquez Veiga (Santiago de Compostela). A. Vilalta (Barcelona). J. Vilaplana (Barcelona). O. Welsh (México). J. J. Vilata (Valencia). M.^a L. Wilhelmi de Cal (Granada). A. Woscoff (Argentina). A. Zambrano Zambrano (Madrid).

comité científico

Monografías de Dermatología

volumen 25 - nº 3 - mayo-junio 2012

Dermatitis atópica

Coordinador: *Luis Puig*

EDITORIAL Francisco M. Camacho	133
PRÓLOGO Luis Puig	135
EPIDEMIOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA Francisco Javier Ortiz de Frutos	I. Introducción. II. ¿Cómo es de frecuente? III. ¿A quién afecta? IV. ¿Dónde ocurre? V. ¿Cuándo ocurre? (estacionalidad). VI. ¿Hay factores materno-fetales que influyan en la aparición de la DA? VI.1. Peso al nacimiento. VI.2. Perímetro craneal. VI.3. Edad gestacional. VI.4. Posición entre los diferentes hermanos. VI.5. Edad materna. VI.6. Anticonceptivos orales. VI.7. Tabaco. VI.8. Restricción alimentaria materna. VI.9. Restricción alimentaria del niño. VI.10. Tipo de lactancia. VI.11. Antecedentes familiares de atopía. VI.12. Otros factores materno-fetales.....	137
BARRERA CUTÁNEA EN DERMATITIS ATÓPICA Esther Serra Baldrich	I. Introducción. II. Descamación. III. Disfunción barrera. III.1. Uniones intercelulares - Tight junctions.....	144
INMUNOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA. BASES INMUNOLÓGICAS DE LA FISIOPATOGENIA DEL ECCEMA ATÓPICO Ana M.ª Giménez Arnau	I. Introducción. II. Celularidad implicada en la fisiopatogenia de la dermatitis o eccema atópico. II.1. Linfocitos T. II.2. Células presentadoras de antígeno. II.3. Macrófagos. II.4. Eosinófilos. II.5. Queratinocitos. II.6. Monocitos. II.7. Mastocitos. III. Citocinas en las lesiones de dermatitis o eccema atópico. IV. Factores desencadenantes de dermatitis o eccema atópico. IV.1. Alimentos. IV.2. Aeroalergenos. IV.3. Microorganismos o microbios. IV.4. Autoalergenos. V. Conclusiones acerca de la patogenia de la dermatitis o eccema atópico	148
PAPEL DE LAS PRUEBAS EPICUTÁNEAS Y EL PRICK TEST EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA Esther Serra Baldrich, Alba Catalá	I. Introducción. II. Papel del Skin Prick Test y el Atopy Patch Test en la dermatitis atópica. III. Fisiopatogenia del Atopy Patch Test. IV. ¿Qué es y cómo se realiza el Atopy Patch Test. V. Futuro del Atopy Patch Test en dermatitis atópica. VI. Conclusiones	160
CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA Mauricio Torres Pradilla, Eulalia Baselga Torres	I. Introducción. II. Manifestaciones clínicas según la edad. III. Infecciones asociadas. IV. Consideraciones de la piel, cuidados generales. V. El papel de la educación en dermatitis atópica. VI. Calidad de vida y dermatitis atópica	165
TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA Agustín Alomar, Alba Catalá, Jorge L. Spertino	I. Tratamiento antibiótico. II. Antihistamínicos. III. Terapia antiinflamatoria tópica. III.1. Glucocorticosteroides. IV. Inhibidores de la calcineurina tópicos. V. Fototerapia. VI. Tratamiento sistémico. VI.1. Esteroides sistémicos. VI.2. Ciclosporina. VI.3. Azatioprina. VI.4. Mofetil micofenolato. VI.5. Metotrexato. VI.6. Omalizumab	174
ÍNDICE DE MATERIAS	183

índice

Monografías de Dermatología

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ENVÍO DE ORIGINALES DE "MONOGRAFÍAS DE DERMATOLOGÍA" (QUINQUENIO 2012-2017)

1. Los trabajos deberán ser remitidos por correo electrónico a quien se los solicitó, que será el coordinador de la monografía. El coordinador remitirá al Director de "Monografías de Dermatología" (Prof. Camacho) o directamente a la Editorial (Sr. Coello) una copia en CD o *pen-drive* para que las fotografías no pierdan calidad. Si es posible se remitirán dos copias, una al Director y otra a la Editorial.
2. Los artículos de las Monografías, al estar dirigidos al *dermatólogo en formación*, serán expuestos de forma clara y atractiva; es decir, deberán llevar cuadros y tablas, resúmenes didácticos y fotos demostrativas.
3. Los trabajos deben estar escritos en WORD a 1,5 espacios con unos 30 renglones por página. Preferentemente en Arial si bien puede usarse otro tipo que, si es preciso, será modificado por la Editorial. El idioma utilizado será el español aunque los autores podrán escribir los trabajos en otro idioma responsabilizándose el coordinador de su correcta traducción.
4. En la primera página de cada trabajo deben constar en el siguiente orden: título del mismo, nombre completo y apellidos del autor(es). Las referencias de cargo(s) y Centro(s) de trabajo figurarán al pie de esta misma página.
5. A esta primera página le seguirá otra con **resumen y palabras claves**, así como **abstract y key words**. Se recomienda un resumen de unos 25 renglones, y 3-4 palabras claves.
6. La extensión global de la monografía será de 120 páginas en formato DIN A4, divididos en siete u ocho artículos, no debiendo sobrepasar cada uno de ellos los 16 DIN A4.
7. Cada artículo de la monografía deberá ir acompañado de los *esquemas, cuadros sinópticos o tablas, dibujos y fotografías digitalizadas en color*, que se requieran, de calidad óptima para su reproducción, con un máximo de diez, ordenados como "*figuras*" y "*tablas*". Deberán ser numeradas correlativamente, las tablas en cifras romanas y las figuras en arábigas, haciéndose referencia de ellas en el texto. Los títulos de las tablas encabezarán las mismas, y los "pies" o leyendas de cada figura serán mecanografiados en hoja aparte, siguiendo el orden de numeración correspondiente.
8. Las abreviaturas serán utilizadas al mínimo, debiendo ser definidas en el momento de su primera utilización. Si son más de cinco se deberá confeccionar un cuadro con la clave de abreviaturas.
9. El Director de Monografías de Dermatología, Prof. Camacho, propondrá los coordinadores de los números monográficos y les invitará a participar. El coordinador o los coordinadores del número invitarán a cuantos colaboradores deseen y se responsabilizarán de que se cumplan las normas indicadas. Deberán mandar al Director el número monográfico completo.
10. El/los *coordinador/es de la monografía* deberá/n realizar una *introducción* a la misma de una extensión de dos DIN A4 aproximadamente e independiente de la Editorial escrita por el Director de Monografías. La introducción no es obligatoria, especialmente si el volumen alcanza la máxima extensión indicada en el punto 6 ó si comporta 8 ó más trabajos.
11. Las *referencias bibliográficas* deben ser incluidas numéricamente en el texto por orden de citación, figurando al final del trabajo de forma completa en hoja aparte y según las normas internacionales de acuerdo al sistema Vancouver: apellido e inicial del nombre (cuando sean más de seis figurará después del sexto "et al"; título completo del artículo en la lengua original, nombre abreviado de la revista, año de publicación (:), volumen (:)) y primera y última páginas, separadas por un guión y citando sólo la página de numeración diferente (p.e. 193-5; 123-30; 193-201). De no haber sido incluida como cita en el texto, se aconseja otra pequeña lista de *bibliografía general* relacionada con el tema y de fácil acceso para el lector.
Aunque cuando haya más de seis autores, en las referencias figure "et al", en el artículo, como es en español, se indicará "y cols.", a no ser que sólo sean dos autores en cuyo caso deben citarse los dos.
12. Los trabajos no deben haber sido publicados anteriormente. Todos los trabajos aceptados quedarán como propiedad permanente de Grupo AULA MEDICA, no pudiendo ser reimpresos sin permiso de los editores.
13. Aunque cada artículo ha de pretender ser una actualización o revisión del tema, los autores podrán aportar su experiencia propia. En este caso, habrá que incluir declaración de conflicto de intereses.
14. No se aceptarán trabajos que incumplan estas normas.
15. La Dirección y Subdirecciones, así como la Secretaría de redacción, podrán proponer las modificaciones que estimen oportunas.
16. Para llevar a cabo números extraordinarios habrá que contar con la aprobación de la Dirección de Monografías.

Para más detalles, enviar la correspondencia al Sr. Coello:

coello@grupoaulamedica.com

Envío de manuscritos:

C/Paseo del Pintor Rosales, 26

28008 Madrid

Dermatitis atópica

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5023

En los tiempos que corren, es obligatorio dedicar un número monográfico a una de las dermatosis de mayor prevalencia, que es capaz de alterar la clínica de otros procesos dermatológicos que coinciden en la misma persona. Y para llevar a cabo este número monográfico era necesario contar con una persona que tuviera un profundo conocimiento de la clínica dermatológica, al mismo tiempo que de la inmunología y de la dermatopatología. Como todas estas circunstancias se encuentran en el Dr. Luis Puig, el Comité Editorial no dudó en pedirle se hiciera cargo de la coordinación. Para llevar a cabo esta monografía el Dr. Puig la ha dividido en seis capítulos, que los introduce con un prólogo personal. Si se lo leen comprobarán que después de una descripción de la situación actual de la dermatitis atópica, y de la influencia de los conocimientos genéticos, epidemiológicos, y fisiopatológicos en la clínica y terapéutica de la enfermedad, pasa a describir los autores de los capítulos en que ha dividido la Monografía. Este sistema de prólogo es el que habitualmente realizo en la Editorial por lo que no voy a insistir en describir

quiénes son los autores de los capítulos. Eso sí, me gustaría agradecerles a cada uno de ellos su participación empezando por el de procedencia madrileña, el Dr. Francisco Javier Ortiz de Frutos, del Hospital 12 de Octubre, y siguiendo por los Dres. Esther Serra Baldrich, que ha hecho dos capítulos, en el segundo ayudada por la Médico Residente Alba Catalá, la Dra. Eulalia Baselga Torres con la que colaboró el Dr. Mauricio Torres Pradilla, y el Prof. Agustín Alomar, en su capítulo ayudado de nuevo por la residente Alba Catalá y Jorge L. Spertino, todos ellos del Hospital La Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, y la Dra. Ana María Giménez Arnau, del Hospital del Mar, de Barcelona, que nos ha hecho disfrutar leyendo su capítulo sobre inmunología de eccema atópico. A todos ellos muchas gracias, y unas gracias muy especiales al Dr. Puig por la elección del tema y de los responsables de ellos, sin duda dos magníficas elecciones. Les dejo por tanto con la monografía esperando sea de su agrado. ■

Francisco M. Camacho
Director de Monografías de
Dermatología

Dermatitis atópica


DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5024

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica o recidivante, que a menudo precede el asma y enfermedades alérgicas. La prevalencia de la enfermedad es creciente en las sociedades occidentales, donde llega a afectar a un 20% de la población pediátrica y un 3% de los adultos, y se discuten los aspectos ambientales que pueden conducir a que se manifieste la predisposición genética a la enfermedad. Los nuevos conocimientos sobre la genética y fisiopatología de la dermatitis atópica han centrado la atención sobre las anomalías estructurales de la epidermis, con alteraciones de la función barrera que predispondrían a la sensibilización frente a diversos alérgenos, así como a la disregulación inmune, que facilitarían el mantenimiento de la enfermedad y el desarrollo de formas intrínsecas de la misma. La elevada prevalencia y las características especiales de la dermatitis atópica en la población infantil justifican una descripción separada, incluyendo factores predisponentes, sobreinfecciones por organismos microbianos y aspectos educativos y relacionados con la calidad de vida del paciente. Finalmente, en los últimos años se han producido avances notables en cuanto al manejo de la enfermedad con corticoesteroides e inhibidores de la calcineurina tópicos, y ha mejorado el conocimiento referente al empleo óptimo de tratamiento sistémico, aunque todavía falta mucho camino por recorrer, en especial por lo que se refiere al tratamiento del prurito y la corrección de

las alteraciones de la función barrera y el desequilibrio inmunológico en los pacientes con formas graves de la enfermedad.

Para la redacción de esta Monografía hemos contado con la colaboración con expertos en cada uno de estos apartados: el Dr. Francisco Javier Ortiz de Frutos ha revisado los aspectos epidemiológicos, la Dra. Esther Serra discute en su capítulo los datos más relevantes en cuanto a las bases estructurales de la función barrera de la epidermis y su alteración en la dermatitis atópica, la Dra. Ana M^a Giménez Arnau ha revisado los aspectos patogénicos de la enfermedad, con especial referencia a las alteraciones inmunológicas, las Dras. Alba Catalá y Esther Serra han revisado el papel de las pruebas epicutáneas y el *prick test* en el diagnóstico de la dermatitis atópica, con especial referencia a los aspectos prácticos de la realización de estas pruebas y su relevancia; los Dres. Mauricio Torres Pradila y Eulalia Baselga Torres han redactado un capítulo centrado en la clínica en los pacientes pediátricos, que constituyen la población con mayor prevalencia de la enfermedad, y los Dres. Agustín Alomar, Alba Catalá y Jorge Luis Spertino, han revisado, con una orientación fundamentalmente práctica, las bases del tratamiento de la dermatitis atópica en la actualidad.

Aunque el enfoque de esta monografía no ha sido exhaustivo, y se han pasado por alto algunos temas debatibles (en especial el papel de la alergia alimentaria, los



probióticos, el parche atópico o la inmunización frente a diversos alérgenos), hemos dado prioridad a los aspectos más novedosos y con mayor trascendencia práctica. Nuestra intención ha sido proporcionar al lector una herramienta útil de revisión y consulta en el manejo cotidiano de pacientes con esta enfermedad, que constituye una de las principales causas de alteración de la calidad de vida, especialmente en las familias de pacientes pediátricos, y una

causa permanente de problemas terapéuticos en los pacientes adultos con las formas graves de la enfermedad, afortunadamente infrecuentes. Esperamos haber conseguido, al menos en parte, este objetivo, o al menos excitar la curiosidad del lector en busca de revisiones sistemáticas y novedades terapéuticas en este apasionante apartado de la Dermatología. ■

Luis Puig

Epidemiología de la dermatitis atópica

FRANCISCO JAVIER ORTIZ DE FRUTOS

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL 12 DE OCTUBRE. MADRID.

Resumen: La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel cuya prevalencia varía en las diferentes áreas geográficas, con una tendencia reciente al incremento en casi todos los países. Los estudios epidemiológicos se ven dificultados por inconsistencias diagnósticas, pero en nuestro medio se estima que afecta aproximadamente a un 10% de los niños y un 2% de los adultos, en quienes la gravedad generalmente es inferior. En el presente capítulo se revisan los principales datos epidemiológicos disponibles, así como los factores estacionales y predisponentes al desarrollo de dermatitis atópica, con especial referencia a los factores materno-fetales que pueden influir en la aparición de la dermatitis atópica.

Palabras clave: Dermatitis atópica. Epidemiología. Prevalencia. Incidencia. Factores predisponentes.

Monogr Dermatol 2012; 25: 137-143
DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5025

EPIDEMIOLOGY OF ATOPIC DERMATITIS

Abstract: Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease of the skin whose prevalence varies in different geographic areas, with a recent trend to increase in most countries. Epidemiological studies are hampered by diagnostic inconsistencies, but in our country is estimated to affect approximately 10% of children and 2% of adults, in whom severity is generally lower. In this chapter we review the available epidemiological data and seasonal factors predisposing to the development of atopic dermatitis, with special reference to maternal and fetal factors that may influence the onset of atopic dermatitis.

Key words: Atopic dermatitis. Epidemiology. Prevalence. Incidence. Predisposing factors.

Monogr Dermatol 2012; 25: 137-143
DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5025

I. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad que se diagnostica en función de una constelación de datos que se obtienen por la anamnesis y la exploración física. La falta de un marcador preciso y el hecho que la definición se base en criterios clínicos no concordantes entre los diferentes autores, hace que haya que adoptarse una actitud prudente a la hora de comparar y valorar los distintos estudios epidemiológicos realizados en esta materia.

II. ¿CÓMO ES DE FRECUENTE?

Williams¹, por un lado, y Fennessy y cols.² por otro revisan los diversos estudios publicados de frecuencia en la población general y señalan que las distintas cifras se sitúan entre el 5% y 20% de prevalencia acumulada en los países desarrollados.

El estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) se ha realizado con los mismos cuestionarios en más de 40 países y en varias ocasiones

en niños de 6-7 y 12-13 años. Ha dado resultados de prevalencia acumulada tan dispares como el 1% o el 17%. En general los datos más altos son los de Australia y norte de Europa, y los más bajos los de Asia y Europa Central y del Este. En España ofreció datos intermedios, del 10,3%³. En un estudio reciente se han encontrado cifras notablemente más altas de prevalencia obtenidas por el cuestionario ISAAC en Corea que cuando se realizaba una anamnesis y una exploración dermatológica (19,1% frente a un 9,2%)⁴.

En España son escasos los datos de prevalencia. En estudios realizados en los años 90 entre personal sanitario se daban cifras tan bajas como un 2,6%⁵. Una encuesta telefónica realizada a nivel nacional a casi dos mil padres de niños de 0 a 14 años la prevalencia acumulada resultó ser de un 8,6% (IC 95%: 7,4-9,8)⁶.

En un estudio realizado en el área de Madrid entre escolares de 3 a 16 años se demostró una prevalencia de periodo de un año de un 10%, una prevalencia puntual del 7,09%, una disminución acusada de la prevalencia entre los niños más mayores y una similar frecuencia en ambos sexos⁷.

Por otro lado, la prevalencia parece estar aumentando en todos los países en los que se tienen estudios realizados con la misma metodología. Existe una razonable evidencia de que la prevalencia se ha duplicado (o triplicado en algunos casos) en los últimos 30 años⁸. Por ejemplo, Ninan y Russel⁹ encontraron un aumento de la prevalencia en Escocia desde el 5,3% de 1964 al 12% de 1989. Schultz-Larsen y cols.¹⁰ dan cifras del 3% para los nacidos en Dinamarca en 1960-4, del 10% para los nacidos en 1970-4, y del 15,6% para los nacidos en 1985. Finalmente, Taylor y cols.¹¹ ofrecen cifras del 5,1% para la cohorte de los nacidos en 1946, de un 7,3% para los nacidos en 1958 y del 12,2% para los nacidos en 1970.

III. ¿A QUIÉN AFECTA?

La enfermedad comienza típicamente en la primera infancia. Se calcula que el 50% de los pacientes presentan lesiones durante el primer año de vida y que el 80-90% de los mismos lo hace antes de los 5 años¹². Es infrecuente que debute antes del segundo mes, bien por la inmadurez del sistema inmune, bien por la incapacidad motora para rascarse o frotarse del lactante a estas edades.

La prevalencia de periodo de un año va disminuyendo con la edad de los pacientes. En el estudio en Liginston, un pequeño pueblo de Escocia, pasa de un 10% antes de los 2 años a un 2% entre los 25 y los 40. Se hace 0 a partir de esa edad¹³.

Vickers daba unas cifras muy optimistas de cese de brotes tras la adolescencia (84%)¹⁴. Sin embargo, trabajos más recientes apuntan a que sólo el 18% de una cohorte de niños atópicos seguida hasta los 13 años estaba totalmente inactiva pese a que en el 65% la intensidad de los mismo había disminuido notablemente¹⁵. Kissling y cols., encontraron que el 72% de los pacientes diagnosticados antes de los 2 años de vida seguían con lesiones activas 20 años más tarde¹⁶. En otro estudio finlandés¹⁷, se demostró que del 77 al 91% de los adolescentes con DA moderadas o graves seguían con clínica en su etapa adulta, pese a que sólo seguían siendo graves un 6%. Un 50% de los adolescentes que quedan libres de lesiones durante años, vuelven a tener lesiones eczematosas en

las manos al ser adultos, especialmente si tienen un trabajo húmedo¹⁸.

La frecuencia de la enfermedad es bastante similar al ser analizada por sexos. En revisiones recientes se apunta a un ligero mayor riesgo entre las mujeres. Fennessy y colaboradores encuentran una relación de 1,3: 1 (hombres/mujeres)². Martorell y cols.¹⁹ en un estudio español de pacientes con DA que acuden a consultas de Alergología encontró una relación 1,5: 1.

Existe una fuerte relación entre la DA y el tamaño de la familia (a menor número de hijos mayor prevalencia) y la clase social (las clases más favorecidas presentan mayor prevalencia). Este último factor puede demostrarse también con el tipo de trabajo de los padres, los años de estudio de la madre o el tipo de casa en la que se vive (propiedad vs. alquiler). Estos resultados se repiten en casi todos los países y ha llevado a teorizar que los factores que se relacionan con el "modo de vida occidental" pueden estar en la base de la variabilidad en la prevalencia entre diferentes comunidades²⁰.

IV. ¿DÓNDE OCURRE?

La DA afecta a personas de todo el mundo. Sin embargo, la frecuencia de la población varía notablemente entre diferentes países, e incluso entre diferentes regiones de un mismo país. Uno de los estudios más extensos realizados sobre este punto fue el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)²¹. Se trataba de un cuestionario que recogió datos de más de medio millón de niños. Encontró una banda de bajas prevalencias en zonas de baja latitud. Las mayores prevalencias (> 15%) se daban en el Norte de Europa, Australasia, y algunas ciudades de países en vías de desarrollo que están sufriendo un rápido cambio demográfico. La mayoría de centros españoles dieron unas prevalencias intermedias (5-10%).

Dentro de una determinada zona también pueden demostrarse diferencias de frecuencia entre los distintos grupos raciales. Un ejemplo: los niños negros caribeños que viven en Londres presentan una mayor prevalencia (16,3%) que los blancos londinenses (8,7%) y que los negros que viven en el caribe (5,6%)²². Este aumento de la prevalencia de la enfermedad en poblaciones inmigrantes se achaca a los cambios al "modo de vida occidental".

V. ¿CUÁNDO OCURRE? (ESTACIONALIDAD)

Es un tema controvertido²³. Las cifras que se dan entre los distintos estudios sobre el empeoramiento de la DA durante el otoño y el invierno varían desde el 33 al 88%. El frío y la baja humedad ambientales serían los responsables de los empeoramientos estacionales visibles sobre todo en climas fríos o extremos.

En nuestro país, el estudio DERTA realizado sobre casi 1.600 pacientes que acudieron a consultas de dermatología por la DA demostró una mejoría durante los meses de verano sin que los datos tuvieran significación estadística. En cambio en una encuesta telefónica⁶ los pacientes que tenían lesiones durante el último año referían su presencia más frecuentemente en invierno que en verano (un 65% frente al 28%; $p < 0,01$).

VI. ¿HAY FACTORES MATERNO-FETALES QUE INFLUYAN EN LA APARICIÓN DE LA DA?

Thomsen y cols.²⁴ en estudios de cohortes de gemelos han cifrado en un 82% el peso que tienen los genes frente al 18% de los factores ambientales en la susceptibilidad para la DA. Sin embargo, otros autores atribuyen el aumento de las cifras de prevalencia a nivel mundial a estos factores ambientales cambiantes frente a los genes estables^{1,8-11}.

Numerosos estudios (tabla I) sugieren que los factores que influyen en el posterior desarrollo de atopia actuarían durante el periodo fetal y la primera infancia. Es de gran interés llegar a identificar estos factores y el modo en que actúan para poder llevar a cabo medidas preventivas y frenar el progresivo incremento de dermatitis atópica.

A continuación repasamos los distintos factores fetales y perinatales que han sido incriminados en el desarrollo de DA en la bibliografía revisada.

VI.1. Peso al nacimiento

Los estudios publicados no son concluyentes. Por un lado Arshad y cols.²⁰ no encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de dermatitis atópica (DA) en niños con bajo peso al nacimiento (≤ 2.500 g; 7,9%) y peso normal (> 2.500 g; 12,5%) en una población de 1.174 niños en Inglaterra. Por otro lado Golding y Peters^{20,25} encontraron menor prevalencia de DA en niños con bajo peso al nacimiento (≤ 2.500 g; 8,8%, > 2.500 g; 12,5%, $p < 0,01$) en una población de 12.555 niños ingleses. Por su parte Braae Olesen y cols.^{28,29} encontraron mayor prevalencia de DA en niños de mayor peso al nacimiento en dos estudios realizados, uno en una población de 1.102 niños daneses en 1985 y otra de 7.860 niños de idéntica nacionalidad en 1997. Por el contrario Steffensen y cols.³⁰ encontraron mayor prevalencia de DA en niños de bajo peso al nacimiento (≤ 2.500 g; OR:3) en una población de 4.795 niños daneses.

VI.2. Perímetro craneal

Los estudios publicados encuentran una relación entre el perímetro cefálico (PC) al nacimiento y el posterior desarrollo de dermatitis atópica. Godfrey y cols.³¹ en una población de 280 adultos encontraron una elevación en las cifras de IgE en aquellos que presentaban mayor PC con similar talla al nacimiento. En otro estudio llevado a cabo por Leadbitter y cols.³² en una población de 734 niños neocelandeses encontraron que la prevalencia de DA era superior en niños con menor PC al nacimiento (< 34 cm; OR: 0,5), también encontraron que los niveles de IgE eran más elevados en niños con PC ≥ 37 cm.

VI.3. Edad gestacional

Los datos encontrados también coinciden y se llega a la conclusión de que la postmadurez es factor de riesgo para desarrollar DA. Así Olesen³³ encontró mayor riesgo de desarrollar DA en la infancia en niños nacidos posttérmino, hay otros dos estudios desarrollados en Dinamarca por la misma

autora en los que llega a la misma conclusión. Godfrey y cols.³¹ encontraron niveles elevados de IgE en adultos que habían nacido posttérmino. David y Ewing³⁴ sugieren en otro trabajo que los niños nacidos pretérmino tienen menos riesgo de desarrollar DA.

VI.4. Posición entre los diferentes hermanos

Varios autores han encontrado mayor riesgo de desarrollar DA en niños nacidos en 2º o 3º lugar: Steffensen³⁰ en una población de 4.795 niños daneses y Olesen en dos estudios de 1.084²⁸ y 530³⁵ pacientes llegaron a la conclusión de que ser primer hermano es factor protector. Sin embargo, este último autor, en un tercer estudio de 7.860 pacientes encuentra que ser primer hermano es factor de riesgo²⁹. El Ministerio Japonés de Salud y Bienestar durante un estudio nacional de 4.450 niños de tres años encontró mayor prevalencia de DA en el hermano nacido en segundo lugar³⁶.

VI.5. Edad materna

Los estudios realizados no son concluyentes. Golding y Peters^{26,27} encontraron mayor prevalencia de DA en niños de madres mayores en una población de 12.555 niños, sin embargo al ajustar los factores confusionales no se encontraron diferencias significativas. Olesen y cols.³³ estudiaron 530 familias con un total de 1.084 niños, la edad materna durante el primer embarazo oscilaba entre 24,8-25,2 años y durante el segundo embarazo la edad media fue de 28 años, en este estudio se encontró mayor prevalencia de DA en los niños nacidos en segundo lugar (OR: 1,379; 0,025 $< p < 0,05$), por lo tanto la DA puede estar relacionada con la posición de los hermanos o con la edad materna. La misma autora en un estudio de 7.862 niños daneses no encontró relación significativa entre la edad materna y el desarrollo de DA²⁹.

VI.6. Anticonceptivos orales

Peters y Golding³⁷ encontraron mayor riesgo de desarrollar DA en niños cuyas madres habían utilizado anticonceptivos orales los 18 meses previos al embarazo.

VI.7. Tabaco

Tampoco se ha demostrado una relación clara. Rantakallio³⁸ encontró mayor riesgo de desarrollar DA en niños de madres fumadoras durante la gestación, sin embargo Peter y Golding²⁷, Arshad²⁵ y Olesen²⁹ no encontraron diferencias significativas como factor de riesgo independiente. Olesen encontró un riesgo relativo de desarrollar DA en niños de madres fumadoras durante la gestación de 0,93 (0,68-1,27). Arshad trata de relacionar el humo del tabaco con el desarrollo de DA en niños de madres fumadoras después del parto, sin embargo sólo encontró relación con el posterior desarrollo de asma en el niño pero no de eccema, rinitis, prick test positivo o intolerancia alimentaria. Peter y Golding²⁶ encontraron una menor prevalencia de eccema en niños de grandes fumadoras en relación a mujeres que fuman poco o nada en

Tabla I. Factores materno-fetales de riesgo para el desarrollo de la dermatitis atópica que se han considerado en diferentes estudios epidemiológicos

	Autores	Año	N.º niños	Factor riesgo	Origen	Riesgo
<i>Peso nacimiento</i>	Olesen	1985	1.102	Bajo peso protector	Dinamarca	↑ riesgo 5% por cada 100 g
	Golding y Peters	1986	12.555	Bajo peso protector	Inglaterra	≤ 2.500 g, p: 8,8%; > 2.500 g, p: 12,5%
	Olesen	1997	7.860	Bajo peso protector	Dinamarca	≥ 500 g, RR: 1,59 (1,05-2,42)
	Arshad	1993	1.174	Bajo peso protector*	Inglaterra	≤ 2.500 g, p: 7,9%; > 2.500 g, p: 10,7%
	Steffensen	2000	4.795	Bajo peso riesgo	Dinamarca	OR: 3 (IC: 95%, 0,8-11,9)
<i>Perímetro cefálico</i>	Leadbitter	1999	734	Bajo PC protector	Nueva Zelanda	≥ 37 cm → ↑ IgE, OR: 3,4
	Godfrey	1994	280*	Elevado PC riesgo IgE ↑	Inglaterra	>14 inch → ↑ IgE, OR: 4,5 (1,5-13,6)
<i>Edad gestacional</i>	Olesen	1985	407	Postmaduridad riesgo	Dinamarca	↑ riesgo 8%/sem desde 34-43 sem, p < 0,05
	Olesen	1997	7.860	Postmaduridad riesgo	Dinamarca	RR: 1,36 (1,08-1,65)
	Godfrey	1994	280*	Postmaduridad riesgo IgE ↑	Inglaterra	≥ 41 sem: 53% PC > 14; 18% PC < 14
	David y Ewing	1998	445	Prematuridad protector	Inglaterra	445 atópicos: 97% ≥ 37sem; 3% < 37 sem 81.038 controles: 94% ≥ 37 sem; 6% < 37 sem
<i>Posición hermanos</i>	Steffensen	2000	4.795	Ser 1º hermano protector	Dinamarca	OR (1): 1, OR (2-3): 3 (1,3-6,9)
	Olesen	1985	1.084	Ser 1º hermano protector	Dinamarca	OR: 1,379 en 2º hermano
	Olesen	1996	530	Ser 1º hermano protector	Dinamarca	OR: 2 (p < 0,001) en 2º hermano
	Olesen	1997	7.860	Ser 1º hermano riesgo	Dinamarca	RR (1): 1; RR (≥ 4): 0,26 (0,1-0,73)
<i>Edad materna</i>	Golding y Peters	1987	12.555	Edad materna ↑ es riesgo*	Inglaterra	< 18a (10,3%); 25-29 (13,1%); 35-39 (10%); > 40 (6,3%)
	Olesen	1996	530	Edad materna ↑ es riesgo	Dinamarca	1º hijo con 24,8-25,2a; 2º hijo con 28a (DA con OR: 1,37)
	Olesen	1997	7.862	Edad materna ↑ no es riesgo*	Dinamarca	≤ 24a RR: 1, 25-29 RR: 1,08, 30-34 RR: 1,3, ≥ 35 RR: 1,06
<i>ACO</i>	Peters y Golding	1986	12.555	Factor de riesgo	Inglaterra	No ACO → 10,7%, ACO → 13,2%
<i>Tabaco materno</i>	Olesen	1997	7.862	No es factor de riesgo	Dinamarca	RR: 0,93 (0,68-1,27)
	Rantakallio	1978	12.068	Factor de riesgo	Finlandia	OR: 4,7
	Peters y Golding	1986	12.555	No es factor de riesgo*	Inglaterra	0 cigarrillos: 13%, 1-9 cig: 13,7%, ≥ 25 cig: 10,2%
	Arshad	1993	1.174	No es factor de riesgo	Inglaterra	fuma: 8,2%, no fuma: 11,5%
<i>Nutrición materna</i>	Godfrey	1995	522	Suplementos de Fe y Ac. fólico factor de riesgo	Inglaterra	Prevalencia 10,5%; Fe p = 0,008, Ac. fólico p = 0,005
<i>Restricción alimentaria materna</i>	Chandra	1989	109	Es factor protector	Canada	Evita alérgenos: DA 17/55, no evita alérgenos: DA 25/54
	Demi y Meneghetti	1983	6	Es factor protector*	Italia	↑ IgA, M y E en alimentados con lactancia materna o artificial
	Wetzig	2000	475	No diferencias	Leipzig	
	Zeiger	1994	288	Factor protector	Dinamarca	Disminuye prevalencia en el primer año
<i>Lactancia materna</i>	Chandra	1989	109	Factor protector	Canadá	Fórmula: 12/20, lactancia: 5/35
	Rasad	1993	1.174	Factor de riesgo*	Inglaterra	Fórmula: 10%, lactancia: 12,2%
	Strachan	1995	1.400*	Factor de riesgo*	Inglaterra	OR: 1,12 (0,91-1,39)
	Zeiger	1994	288	Factor protector	Dinamarca	↓ prevalencia de DA y alergia alimentaria en el 1º año
	Wetzig	2000	475	Factor de riesgo	Leipzig	lactancia 0-4,5 meses: DA 38,5%, ≥ 5 m: DA 61,5%
	Golding y Peters	1996	12.555	Factor de riesgo*	Inglaterra	0 m: 11%, < 1 m: 13,7%, 1-2 m: 13,6%, ≥ 3 m: 15,9%
<i>Antecedentes familiares atopia</i>	Arshad	1993	1.174	Factor de riesgo	Inglaterra	No AF, DA: 6,1%, Sí AF, DA: 14,4%
	Olesen	1997	7.862	Factor de riesgo	Dinamarca	Madre: RR: 2,42 (1,46-4,02); Padre: RR: 3,89 (2,15-7,03)
	Golding y Peters	1986	12.555	Factor de riesgo	Inglaterra	madres → asma: sí DA 18,3%; no DA 12% → rinitis: sí DA 18,3%; no DA 12% → eccema: sí DA 31,4%, no DA 11,2%
<i>Higiene</i>	Sheriff	2002	10.970	Mayor higiene factor de riesgo	Inglaterra	Eccema severo (30-40 m): OR: 1,09, IC 95%, 1,02-1,16, p = 0,007
<i>Dureza agua</i>	Donato	2003	3.499	Factor riesgo en niños	Inglaterra	Prevalencia 4% mayor en niños si dureza agua (231-314 mg/l)
<i>Posición social</i>	Golding y Peters	1987	11.920	Clases sociales ↑ factor riesgo	Inglaterra	Clase I: 17,5%, II: 15,2%, IV: 10,9%, V: 9,6%
<i>Edad paterna</i>	Golding y Peters	1987	11.920	Edad paterna 25-34a factor riesgo	Inglaterra	< 20a: 9,3%, 25-29a: 13,5%, 30-34a: 14%, > 40a: 8,5%

*= Adultos; *= Diferencias no significativas.

una población de 12.555 en seguimiento desde el nacimiento a los cinco años.

VI.8. Restricción alimentaria materna

En cuanto a la restricción alimentaria durante el embarazo (huevos, leche de vaca) no se ha llegado a unas conclusiones

definitivas. Chandra y cols.³⁹ estudiaron una población canadiense de 109 gestantes, 55 siguieron una dieta restrictiva (leche, huevos, pescado, cacahuetes) durante el embarazo y la lactancia y 54 siguieron una dieta normal, de las 55 mujeres que siguieron la dieta restrictiva, 17 desarrollaron eccema y de las 54 controles, 24 desarrollaron eccema, así la incidencia de DA se redujo de forma significativa en el primer grupo, especialmente en las que dieron lactancia materna. Zeiger y cols.⁴⁰

hicieron un estudio doble ciego en una población de 288 individuos, en un grupo las gestantes hicieron una dieta restrictiva durante el tercer trimestre evitando huevos, leche de vaca y cacahuets, durante la lactancia continuaron las restricciones y a sus hijos les dieron lactancia materna y/o hidrolizado de caseína, introduciendo los alimentos sólidos a partir de los 6 meses, la leche de vaca, soja y cereales a partir de los 12 meses y los huevos, pescado y cacahuets a partir de los 24 meses, en el grupo control no hubo restricciones, llegaron a la conclusión de que la prevalencia de DA y alergia alimentaria disminuía durante el primer año de edad. Hay otro estudio de 6 niños italianos en los que Demi y Meneghetti⁴¹ relacionaron los antígenos de la leche de vaca con el desarrollo de DA ya que el niño se sensibiliza a las proteínas de la leche de vaca durante la gestación, se comparan 3 niños alimentados con leche de vaca con otros 3 alimentados mediante lactancia materna y en los dos grupos se observa una elevación de IgA, M y E, por el pequeño tamaño muestral el estudio no es significativo. Por último Wetzig⁴² no encontró diferencias significativas en cuanto al desarrollo de DA en niños de madres que tomaron huevos y leche de vaca durante la lactancia en un estudio de 475 niños.

VI.9. Restricción alimentaria del niño

En cuanto a la dieta del niño, Zeiger⁴⁰ encuentra menor incidencia de DA en niños alimentados con leche materna y suplementos de proteínas hidrolizadas así como en los que se retrasa la introducción de alimentos sólidos a los 6 meses y leche de vaca, huevos y pescado al año de edad. Este mismo autor propone que el polvo, el pelo de animales y el moho pueden desencadenar brotes de DA.

VI.10. Tipo de lactancia

La mayoría de los artículos publicados al respecto coinciden en el papel protector de la lactancia materna frente al posterior desarrollo de DA.

Kajosaari y Saarinem⁴³ encontraron menor riesgo de desarrollar DA en los niños que lactaron 6 meses o más en una población de 150 niños. Chandra³⁹ encontró un papel protector en la lactancia materna tanto en el grupo de mujeres con restricción alimentaria (5 niños de 35 presentaron eccema versus 12 de 20 alimentados con fórmula) como en el grupo de mujeres sin restricción alimentaria (11 de 36 niños versus 13 de 18 alimentados con fórmula). Zeiger⁴⁰ en una revisión recomienda lactancia durante 4-6 meses para disminuir el riesgo de desarrollar DA.

Otros autores llegan a conclusiones diferentes, así Wetzig⁴² encontró mayor prevalencia de DA en niños alimentados con lactancia materna durante 5 meses o más. Arshad²⁵ en un estudio de 1.174 niños encuentran que el 10% de los alimentados con fórmula desarrollan eccema y el 12,2% de los alimentados con lactancia materna desarrollan eccema. Strachan⁴⁴ estudió 1400 adultos en los que se comparó el antecedente de lactancia materna o no, encontrándose una OR de 1,12 (0,91-1,39) comparando atópicos y no atópicos. Por último Golding y Peters²⁶ encontraron mayor riesgo de desarrollar dermatitis atópica en niños alimentados con lactancia materna cuanto más prolongada era la misma, tras la estandarización de otros datos las diferencias no fueron significativas.

VI.11. Antecedentes familiares de atopia

Chandra³⁹, Arshad²⁵, Olesen²⁸, Golding y Peters²⁶ y Beyer⁴⁵ coinciden en que los niños con padres atópicos tienen mayor riesgo de desarrollar DA. Si ambos progenitores son atópicos el riesgo es mayor. Parece ser que el riesgo es mayor si la afectada es la madre (aunque no hay estudios poblacionales que lo demuestren). Chandra³⁹ en sus estudios llega a la conclusión de que una reducción en el número de linfocitos T CD8+ precede al desarrollo de DA, y encuentra que los niños con antecedentes familiares de DA presentan niveles menores de linfocitos T CD8+ que los niños sin antecedentes, aunque en todos los niños con clínica de atopia se encuentran niveles menores de estos linfocitos. Arshad²⁵ encuentra una prevalencia de DA del 14,4% en niños con antecedentes familiares de atopia ($p < 0,001$) y del 6,1% en niños sin antecedentes en una población de 1.172 niños. Olesen²⁹ encuentra un RR de 2,42 (1,46-4,02) si la afecta es la madre y de 3,89 (2,15-7,03) si es el padre el afecto. Golding y Peters²⁴ encontraron un aumento del 50% de desarrollar dermatitis en niños cuyas madres presentan asma o rinitis y tres veces mayor si la madre también tiene dermatitis. Beyer y cols.⁴⁵ llegaron a la conclusión de que la prevalencia de DA aumenta de un 16%, si no existe historia familiar de dermatitis atópica, hasta un 41% si al menos uno de los progenitores presentaba DA.

Hay que ser cauto con este factor ya que es uno de los criterios de definición de dermatitis atópica.

VI.12. Otros factores materno-fetales

Donato y cols.⁴⁶ encontraron una prevalencia de DA un 4% mayor en niños que residían en áreas con mayor dureza del agua (231-314 mg/l). Esto se demostró en niños pero no en niñas.

Godfrey y cols.⁴⁷ estudiaron una población de 522 niños con una prevalencia de eccema atópico del 10,5% en los que observaron un aumento de la prevalencia en niños cuyas madres tomaron mayor cantidad de suplementos de hierro y ácido fólico durante la gestación ($p = 0,008$ y $p = 0,005$ respectivamente por regresión logística).

Duración del parto: Golding y Peters²⁶ encontraron menor riesgo de desarrollar eccema si la duración de la primera parte del parto era menor de 3 horas (10,3%, $p < 0,05$) y mayor riesgo si la duración de la segunda mitad del parto era mayor o igual a 2 horas (16,5%, $p < 0,01$). También encontraron mayor riesgo de desarrollar DA en niños cuyas madres habían requerido tratamiento con opiáceos ($p < 0,01$) y las que habían recibido atención obstétrica privada ($p < 0,05$). Los mismos autores han encontrado menor prevalencia de eccema (8,9%, $p < 0,001$) en los niños de clases sociales menos favorecidas en relación a las clases sociales más altas (16,6%, $p < 0,001$). Por último llegaron a la conclusión que la edad paterna comprendida entre 25 y 34 años es factor de riesgo para que los niños desarrollen DA.

Sheriff y cols.⁴⁸ encontraron una relación entre los niveles de higiene y desarrollo de dermatitis atópica entre los 30 y 42 meses de edad (a mayor nivel de higiene aumentaba el riesgo de desarrollar DA), principalmente en los casos de eccema severo (OR = 1,09; 95% IC: 1,02-1,16; $p = 0,007$).

Tras revisar los estudios publicados sobre factores fetales y perinatales como posibles determinantes en el desarrollo de DA puede concluirse con los siguientes puntos clave:

- Los eventos que ocurren durante la vida fetal y perinatal pueden jugar un papel importante en el posterior desarrollo de DA.
- La postmadurez es un factor de riesgo para desarrollar DA en todos los estudios publicados.
- Los antecedentes familiares de DA son un claro factor de riesgo para el posterior desarrollo de la enfermedad en el niño.
- Los autores también coinciden en que a mayor perímetro cefálico al nacimiento existe mayor riesgo de desarrollar DA.
- Parece que la restricción alimentaria materna es un factor protector para el posterior desarrollo de DA en los niños.
- En otros parámetros estudiados: peso al nacimiento, posición entre los hermanos, edad materna al nacimiento, tabaco materno o lactancia materna, los estudios no son concluyentes.
- Es necesario realizar más estudios para poder determinar qué factores pueden ser predictivos de DA para poder llevar a cabo medidas preventivas.

REFERENCIAS

1. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 522-9.
2. Fennessy M, Coupland S, Popay J, Naysmith K. The epidemiology and experience of atopic eczema during childhood: a discussion paper on the implications of current knowledge for health care, public health policy and research. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 581-9.
3. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes (Estudio ISAAC España). *An Esp Pediatr* 1999; 51: 369-76.
4. Choi WJ, Ko JY, Kim JW, Lee KH, Park CW, Kim KH, Kim MN, Lee AY, Cho SH, Park YL, Choi JH, Seo SJ, Lee YW, Roh JY, Park YM, Kim DJ, Ro YS. Prevalence and Risk Factors for Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study of 6,453 Korean Preschool Children. *Acta Derm Venereol* 2011 (en prensa).
5. García Pérez A, Guerra Rodríguez P. Dermatitis atópica I: Incidencia, prevalencia y asociaciones con otros procesos atópicos. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 1997; 88: 89-95.
6. García-Díez A, Puig L, Ortiz J, Blanco A. Validez de una encuesta telefónica para determinar la prevalencia y la estacionalidad de la dermatitis atópica en España. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 298-306.
7. Ortiz de Frutos FJ, Guerra A, Zarco C. Medición de la prevalencia de la dermatitis atópica en una población escolar madrileña. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94: 458-463.
8. Diepgen T. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? En: Williams HC (ed). *Atopic Dermatitis*. Cambridge University Press. Cambridge, 2000, pp. 96-112.
9. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *Br Med J* 1992; 304: 873-5.
10. Schultz-Larsen F, Holm NV, Hennigseg K. Atopic dermatitis. A genetic-epidemiological study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 487-94.
11. Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M et al. Changes in the reported prevalence since 1939-45 war. *Lancet* 1984; 1: 465-71.
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockhol)* 1980; 92: 44-7.
13. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JAA. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lotian atopic dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 18-9.
14. Vickers CFH. The natural history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockhol)* 1980; 92: 113-5.
15. Linna O, Kokkonen J, Lanthela P et al. Ten years prognosis for generalized infantile eczema. *Acta Paediatr* 1992; 81: 1013-6.
16. Kissling S, Wurthrich B. Sites, types of manifestations and micromanifestation of atopic dermatitis in young adults: a personal follow-up 20 years after diagnosis in childhood. *Hautzart* 1994; 45: 368-71.
17. Lamministauta K, Kalimo K, Raitala R et al. Prognosis of atopic dermatitis: a prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol* 1991; 30: 563-8.
18. Shmunes E, Keil J. Occupational dermatoses in South Carolina: a descriptive analysis of cost variables. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 861-6.
19. Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Martorell Calatayud A, Cerdá Mir JC. Epidemiologic, clinical and socioeconomic factors of atopic dermatitis in Spain: Alergológica-2005. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19 (Suppl. 2): 27-33.
20. McNally N, Phillips D. Social factors and atopic dermatitis. En: Williams HC (ed). *Atopic Dermatitis*. Cambridge University Press. Cambridge, 2000, pp. 41-59.
21. Williams HC, Robertson CF, Stewart AW, on behalf of the ISAAC Steering Committee. Worldwide variations of the prevalence of atopic eczema symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125-38.
22. Williams HC, Pembroke AD, Forsdyke H, Boodoo G, Hay RJ, Burney PGJ. London-born black Caribbean children are at increased risk of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 132: 212-217.
23. Williams HC. Atopic dermatitis. En: Williams HC, Strachan DP (eds). *The challenge of Dermato-Epidemiology*. CRC Press Inc. Boca Raton, 1997, pp. 125-44.
24. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg JB, Skadhauge LR, Steffensen I, Backer V. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 535-9.
25. Arshad SH, Stevens M and Hide, DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 504-11.
26. Golding J and Peters TJ. Eczema and hay fever. In: Butler NR and Golding J (eds) *From Birth to Five*, pp. 171-86. Oxford: Pergamon Press (1986).
27. Golding J and Peters TJ. The epidemiology of childhood eczema: A population based study of associations. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1987; 1: 67-79.
28. Braae Olesen A, Ringer Ellingsen A, Fischer H et al. Birth parameters, mother's age and development of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 1007.
29. Braae Olesen A, Ringer Ellingsen A, Olesen H et al. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *Br Med J* 1997; 314: 1003-8.
30. Steffensen FH, Sørensen HT, Guilleman MW et al. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology* 2000; 11: 185-8.
31. Godfrey KM, Barker DJP and Osmond C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 641-8.
32. Leadbitter P, Pearce N, Cheng S et al. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 1999; 54: 905-10.
33. Braae Olesen. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. *J Acad Dermatol* 2001; 45: S37-9.
34. David TJ, Ewing CI. Atopic eczema and preterm birth. *Arch Dis Childh* 1988; 63: 435-6.
35. Braae Olesen A, Larsen ES, Larsen PØ et al. Atopic dermatitis may be linked to whether a child is first or second born and to the age of the mother. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 457-60.
36. Japanese Ministry of Health and Welfare (1993) National investigation for atopic dermatitis. Government report. In: *Atopic Dermatitis*, Cambridge University Press. 2000.
37. Peters TJ and Golding J. The epidemiology of childhood eczema: II. Statistical analyses to identify independent early predictors. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1987; 1: 80-94.
38. Rantakallio P. Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up to the age of five. *Acta Paediatr Scan* 1978; 67: 621-31.

39. Chandra RK. Role of maternal diet and mode of infant feeding in prevention of atopic dermatitis in high risk infants. *Allergy* 1989; 44: 135-9.
40. Zeiger RS. Dietary manipulations in infants and their mothers and the natural course of atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 33-43.
41. Demi M and Meneghetti G. La dermatite atopica del lattante. Sua relazione con l'allattamento al seno e con la somministrazione di latte vaccino. *Ped Med Chir* 1983; 5: 81-4.
42. Wetzig H, Schulz R, Diez U et al. Associations between duration of breast-feeding, sensitization to hens' eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy. *Int J Hyg Environ Health* 2000; 203: 17-21.
43. Saarinen UM and Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease. *Lancet* 1995; 346: 1714.
44. Strachan DP, Anderson HR, Johnston IDA. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease. *The Lancet* 1995; 346: 1714.
45. Beyer K and Wahn U. Is atopic dermatitis predictable? *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10 (Suppl. 12): 7-10.
46. Donato F, Monarca S, Premi S et al. Durezza dell' acqua potabile e malattie cronico-degenerative. Parte III. Patologie tumorali, urolitiasi, malformazioni fetali, deterioramento delle funzioni cognitive nell' anziano, diabete mellito ed eczema atopico. *Ann Ig* 2003; 15: 57-70.
47. Godfrey KM, Osmond C, Hammond J. Maternal nutrition during pregnancy in relation to atopic eczema in the first nine months of life. *Br J Dermatol* 1995; 133: 1006.
48. Sherriff A, Golding J and the ALSPAC Study Team. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Arch Dis Child* 2002; 87: 26-9.

Barrera cutánea en dermatitis atópica

ESTHER SERRA BALDRICH

ADJUNTO DERMATOLOGÍA. HOSPITAL SANT PAU. BARCELONA.

Resumen: El reciente descubrimiento de mutaciones en el gen de la filagrina como factores predisponentes a la dermatitis atópica y otras manifestaciones de atopia ha centrado la atención de los investigadores en la disfunción de la barrera epidérmica como un mecanismo causal de las mismas. La función barrera de la piel tiene tres elementos: el estrato córneo (barrera aire-líquido), uniones estrechas (barrera líquido-líquido), y la red de células de Langerhans (barrera inmunológica). La presente revisión de los eventos moleculares que sustentan la función de barrera epidérmica y su disfunción permite una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la dermatitis atópica.

Palabras clave: Barrera epidérmica. Filagrina. Queratinas. Uniones estrechas.

Monogr Dermatol 2012; 25: 144-147

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5026

SKIN BARRIER IN ATOPIC DERMATITIS

Abstract: *The recent discovery of mutations in the filaggrin gene as predisposing factors for atopic dermatitis and other manifestations of atopy has focused the attention of researchers in the epidermal barrier dysfunction as a causal mechanism thereof. The skin barrier function has three elements: the stratum corneum (air-liquid barrier), tight junctions (barrier liquid-liquid), and the network of Langerhans cells (immune barrier). This review of the molecular events underlying the epidermal barrier function and dysfunction allows a better understanding of the pathophysiological mechanisms of atopic dermatitis.*

Key words: *Epidermal barrier. Filaggrin. Keratins. Tight junction.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 144-147

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5026

I. INTRODUCCIÓN

La piel no solo es importante para el establecimiento de la homeostasis de los fluidos corporales sino que además protege frente a los insultos mecánicos, alérgenos y toxinas, siendo además un ecosistema ya que controla las comunidades microbianas que viven en ella.

La epidermis se compone de un epitelio estratificado que está en constante proceso de renovación que funciona como interfase entre el cuerpo humano y el ambiente que lo rodea.

La barrera cutánea está localizada en la parte baja del estrato córneo, cuya integridad estructural se mantiene por la presencia de desmosomas modificados, llamados corneodesmosomas, que proporcionan una fuerza tensora para resistir fuerzas externas.

Los corneocitos son células planas que representan el estadio final de diferenciación de los queratinocitos más externos de la capa granulosa, cuando estas células pierden sus organelas y núcleo y se convierten en un paquete denso con fibras de queratina. Estas células se encuentran rodeadas por unas capas proteínicas densamente entrecruzadas que constituyen el envoltorio celular. Un envoltorio lipídico está unido química-

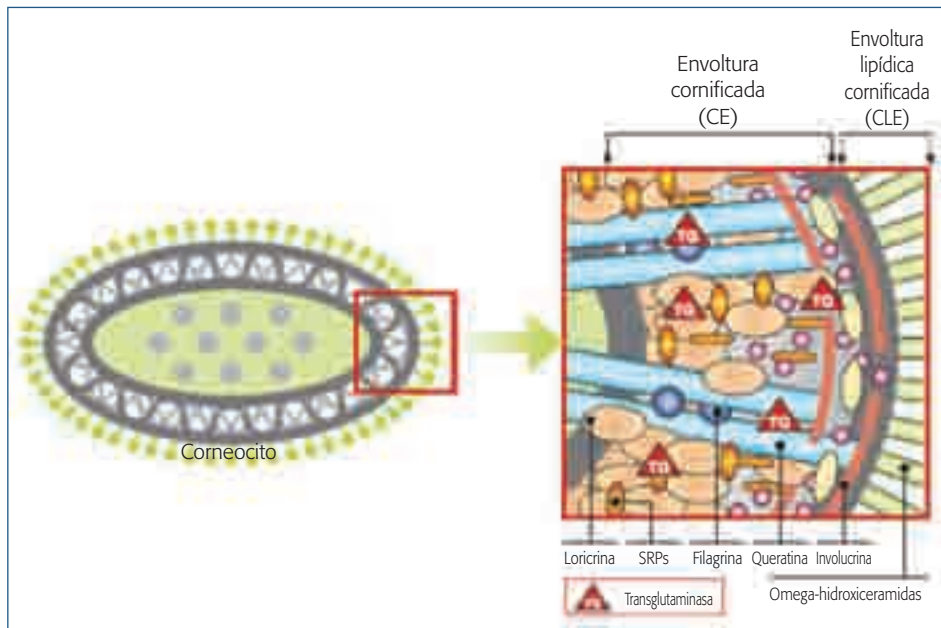


Figura 1. Imagen de la estructura del corneocito (imagen cortesía Lab Leti).

mente a este envoltorio denso. Esta monocapa sirve de interfase entre los corneocitos hidrofílicos y los lípidos no polares lipofílicos extracelulares que rodean a los corneocitos.

El estrato córneo se compone de unas 20 capas de corneocitos, de un tamaño aprox de 30 μm de diámetro cada uno. El grosor que alcanza varía según la región corporal, siendo mayor en las zonas que deben ser protegidas de más fricción, como son las palmas y plantas (fig. 1).

La barrera cutánea se forma durante la proliferación y diferenciación epidérmica desde la capa basal. Durante esta transición existen numerosas reacciones bioquímicas, que incluyen la síntesis de queratinas específicas basales (K5 y K14) y suprabasales (K1 y K10), así como proteínas asociadas al envoltorio cornificado en los queratinocitos. Estas proteínas son la loricrina, involucrina y filagrina.

La filagrina es un miembro de las proteínas unidas al calcio S 100, que procede de la transformación enzimática de su precursor, la profilagrina, almacenada en los gránulos de queratohialina del estrato granuloso. La profilagrina es un polipéptido de unos 500 kDa altamente fosforilado rico en histidina que consiste en un dominio N-terminal S 100 calcio unido a un dominio B. Los polipéptidos de filagrina ayudan a los filamentos de queratina a agregarse (filament aggregating protein).

Un pequeño porcentaje de la filagrina se une a proteínas del envoltorio cornificado (involucrina y loricrina) mientras que el resto se degrada hacia aminoácidos libres. Estos componentes forman una parte importante del factor de hidratación natural (NMF) responsable de la hidratación y propiedades elásticas de la piel.

La piel de pacientes con DA muestra una expresión disminuida de la filagrina, demostrándose además una asociación entre un alelotipo particular de la filagrina y el fenotipo de piel seca.

Se ha encontrado que en la población general, en un 10% de Europa existen mutaciones PTC-causing null p.R501X y C2282del4. La dermatitis atópica se manifestaría en los portadores heterocigotos de estas mutaciones con un odds ratio de 3.1, implicando una relación causal.

La filagrina es esencial para mantener una barrera cutánea intacta y una correcta hidratación de la epidermis. Las conse-

cuencias funcionales de su déficit son una barrera cutánea alterada un aumento del TEWL.

Se ha constatado que las mutaciones en el gen de la filagrina predisponen a una DA de inicio temprano que persiste hasta la adolescencia. Por otro lado, la inflamación de la piel en la DA está asociada a un incremento en la expresión de citoquinas como la IL4 y la IL13, las cuales reducen la expresión de los genes de la filagrina y proteína en los queratinocitos.

Además, aunque parece ser que aproximadamente un 50% de los casos de DA pueden explicarse por la presencia por lo menos de un alelo nulo de la filagrina, existe la posibilidad de un defecto adquirido que podría estar presente en un subgrupo de pacientes donde la DA fuera una anomalía adquirida o debida a otras alteraciones hereditarias.

Durante la formación de los corneocitos, las células granulosas vierten el contenido de sus gránulos lamelares hacia el espacio extracelular para formar la matriz lipídica lamelar, que une a los corneocitos como si fuera cemento.

Los lípidos del estrato córneo se componen aproximadamente de cantidades equivalentes de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres.

La capa lipídica lamelar ayuda a prevenir la pérdida interna de agua y ayuda a evitar la penetración de sustancias solubles en agua. También condiciona la flexibilidad de la barrera.

Los corneodesmosomas consisten en unas glicoproteínas de membrana extracelular de la familia de las cadherinas, desmogleina y desmocolina.

Entre los corneocitos, la desmogleina y desmocolina se unen a los filamentos de queratina a través de unas proteínas de placa corneodesmosómica que incluyen la placoglobina, la desmoplakina y la placofilina.

La corneodesmosina juega un papel central en la adhesión del estrato córneo.

II. DESCAMACIÓN

La descamación es un proceso por el cual la capa córnea se mantiene con un grosor constante. Existe un perfecto

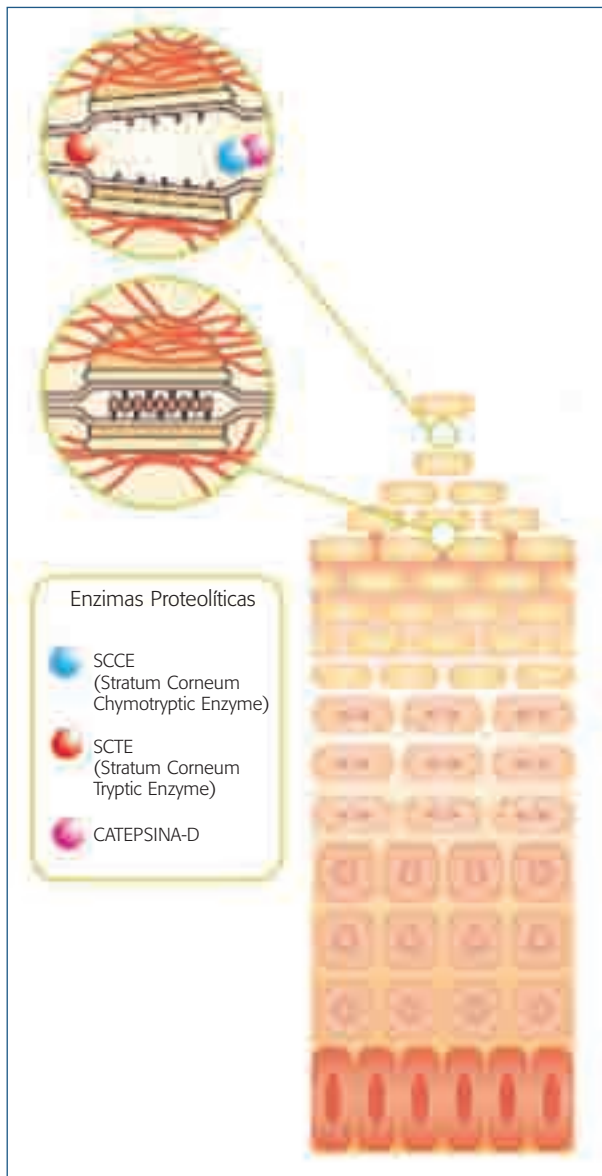


Figura 2. Descamación en piel sana (imagen cortesía Lab Leti).

balance entre la proliferación celular basal y la descamación corneocitaria.

Durante este proceso, para facilitar la rotura de los corneodesmosomas, se secretan una serie de proteasas: serina, cisteína, aspárticas, hacia el espacio extracelular del estrato córneo.

Entre las proteasas implicadas en el proceso de la descamación podemos citar: la SCCE (enzima quimotriptico del estrato córneo) y la SCTE (enzima triptico del estrato córneo), que son proteasas de la serina que se expresan en los queratinocitos de la granulosa y que están presentes entre los espacios extracelulares del estrato córneo (fig. 2).

Muchos de los enzimas implicados en la homeostasis de la barrera cutánea son pH dependientes. El pH del estrato córneo es importante además para la formación y degradación de los lípidos lamelares. Los enzimas generadores de lípidos: Beta-glucocerebrosidasa y esfingomielasa muestran un pH ácido óptimo.

Los Qs son los primeros respondedores frente a los agentes patógenos externos y componen una protección básica creando una barrera física y una barrera inmune.

El papel de los Qs a nivel antimicrobiano consiste en:

1. Secreción de péptidos antimicrobianos (PAM) y lípidos.
2. Incremento del sistema inmune via producción de mediadores proinflamatorios como son las citocinas y las quimiocinas.

Los Qs producen unas 10 clases de péptidos antimicrobianos como son la betadefensina (hBD)-1 a 4, la cathelicidina (LL-37), RNasa7, S100A7/psoriasina y la lisozima. No solamente los péptidos antimicrobianos exhiben una actividad antimicrobiana en la piel, sino que también los lípidos sintetizados en el estrato córneo poseen actividad antimicrobiana.

III. DISFUNCIÓN BARRERA

El conocimiento de que la disfunción de la barrera epidérmica es un componente esencial de la fisiopatología de la dermatitis atópica nos hace situar el foco de atención en todo lo que puede contactar con la piel. Ello incluye agentes ambientales como jabones, detergentes, bacterias, alérgenos inhalantes, etc.

Además del efecto de los jabones sobre los lípidos lamelares, existe una alteración del pH que se ve incrementado, provocando un ascenso en la actividad de las proteasas cutáneas.

Los ácaros del polvo doméstico por ej producen proteasas de cisteína que aumentan la respuesta TH2 y la producción de IgE. Además las mismas proteasas pueden romper los corneodesmosomas y conducir a una disfunción de la barrera.

Los estafilococos dorados son también una fuente de proteasas exógenas, muy importantes en las lesiones secundariamente infectadas de la dermatitis atópica y en la piel no lesional.

En la dermatitis atópica están reducidas las prosaposinas, proteínas precursoras que estimulan la hidrólisis enzimática de los esfingolípidos (incluyen la glucosilceramida y la esfingomielina). También se han observado cambios en las queratinas, con una expresión aumentada de la queratina basal K5 en la piel no lesional y más pronunciada en la piel dañada.

La expresión de la K10 suprabasal está reducida solamente en la piel lesional. La expresión de la K6 sólo se ha observado en la piel lesional, mientras que la expresión de la K16 se ha visto en la piel lesional y no lesional. La K17 asociada a inflamación se expresa únicamente en la piel lesional.

De acuerdo con la alteración de la diferenciación epidérmica en la DA, se han descrito también cambios en el SC, siendo más delgado y con corneocitos más pequeños en el caso de pacientes con xerosis atópica.

Para concretar el origen del defecto de la permeabilidad de la barrera en la dermatitis atópica señalaríamos que sobre los años 90 el trabajo principal se orientó hacia los lípidos. Se observó que en la DA existía un descenso en el nivel de ceramidas, especialmente de ceramida 1 en el estrato córneo, así como un desbalance en el metabolismo de los ácidos grasos no saturados omega 6. El colesterol y los fosfolípidos estarían aumentados en la epidermis.

Además, la actividad de la esfingomielinasa (que generaría ceramidas desde la esfingomielina) estaría disminuida en los pacientes con DA.

Posteriormente se han estudiado las anomalías en la proliferación y diferenciación epidérmicas en la DA.

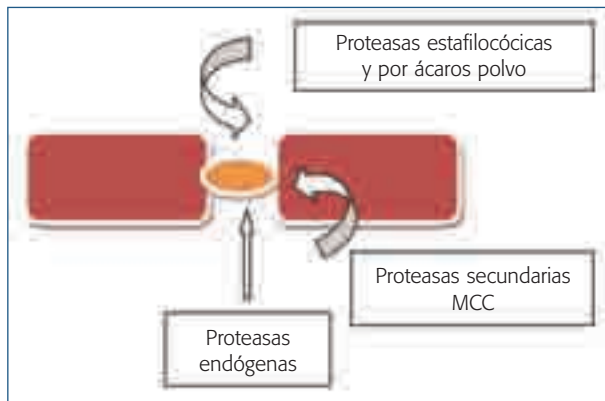


Figura 3. Rotura corneodesmosmas en brote dermatitis atópica (imagen cortesía Lab Leti).

En la piel sana, y en mayor grado en la piel lesionada, se ha observado un aumento en la proliferación epidérmica asociada a una anómala diferenciación epidérmica. Ello conlleva a una afectación de la expresión de las proteínas estructurales del queratinocito.

Se halla una disminución de la expresión de la diferenciación de las keratinas K1 y K10, existe un aumento de la expresión de las citoqueratinas basales K5 y K14 y de las queratinas asociadas a la proliferación 6 y 16 y de la queratina asociada a la inflamación K17.

Se ha estudiado asimismo la expresión alterada de las proteínas del envoltorio cornificado, involucrina y loricina y la expresión reducida de filagrina.

Diversos estudios sugerirían que la causa principal de la DA es un defecto de barrera seguido por la implicación del sistema inmune, aunque no se ha descartado que las reacciones inmunes y la inflamación puedan ser el inicio de la patogenia de esta enfermedad. Los factores ambientales tales como el uso excesivo de jabones, detergentes y champús podrían irritar la piel y alterar la función barrera. Los ácaros del polvo doméstico podrían actuar como alérgenos (hipersensibilidad inmediata) pero también como enzimas que alterarían la permeabilidad de la barrera (fig. 3).

III.1. Uniones intercelulares - Tight junctions

La piel es la única superficie epitelial que posee dos estructuras de barrera: el estrato córneo y las uniones intercelulares.

Está ampliamente aceptado que en los sujetos con dermatitis atópica la disfunción del estrato córneo es resultado de uno o más de los siguientes defectos:

1. Disminución de los niveles de lípidos.
2. Defectos adquiridos o genéticos de la filagrina o de otras proteínas de diferenciación epidérmica.
3. Defectos adquiridos o genéticos de las proteasas y/o antiproteasas
4. y/o consecuencia de traumatismos físicos como el rascado.

La función de las tight junctions (TJ) es de "puerta" para el paso de iones, agua y solutos a través de la vía aracellular. También regulan la localización de los componentes apicales y laterales de la membrana.

Algunos investigadores han especulado sobre el papel de las TJ en la regulación de los componentes lipídicos del SC.

Las uniones TJ están formadas por un número de proteínas transmembrana como la familia de las claudinas, molécula de adhesión junctional JAM-A, ocludina, tricellulina.

Se han identificado además otras proteínas como zonulae occludens ZO-1, ZO-2, ZO-3, meti PDZ dominio proteína (MUPP1), guanilato quinasa asociada a membrana (MAGI) y cingulina en la placa citosólica del TJ.

Las claudinas están compuestas por 24 miembros y determinan la permeabilidad y la resistencia de las uniones TJ.

Se han dividido en base a trabajos *in vitro* en:

1. Aquellas que aumentan la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) y de este modo la barrera cutánea (claudina 1 y 4).
2. Aquellas que alteran la barrera al reducir la resistencia eléctrica trans epitelial.

Parece ser que las células de Langerhans pueden unirse a los antígenos de superficie y alérgenos cuando las TJ están comprometidas. La claudina-1 sería un punto esencial en la disfunción barrera de la DA, participando en la polarización TH2.

Se ha propuesto la hipótesis de que la expresión reducida de la Claudina-1 en la DA aumentaría la penetración de antígenos ambientales relevantes, sensibilizándose y también aumentaría la susceptibilidad frente a irritantes y posiblemente a la flora microbiana.

LA relación inversa entre la claudina-1 y los valores de IgE total sérico sugiere que este defecto puede promover las respuestas TH2.

REFERENCIAS

1. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 1892-908.
2. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 722-4.
3. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodríguez E, Díaz-Lacava A et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 214-9.
4. Suzuki Y, Nomura J, Koyama J, Horii I. The role of proteases in stratum corneum: involvement in stratum corneum desquamation. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 369-75.
5. Bos JD, Kapsenberg ML, Smitt JH. Pathogenesis of atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 1338-41.
6. Imokawa G, Abe A, Jin Y, 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: 523-6.
7. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S29-S32.
8. Kusuda S, Cui CY, Takahashi M, Tezuka T. Localization of sphingomyelinase in lesional skin of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 733-8.
9. Ekanayake-Mudiyanselage S, Aschauer H, Schmook FP, Jensen JM, Meingassner JG, Proksch E: Expression of epidermal keratins and the cornified envelope protein involucrin is influenced by permeability barrier disruption. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 517-23.
10. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S: Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 27-30.
11. Proksch E, Jensen J, Elias PM: Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 134-44.

Inmunología de la dermatitis atópica. Bases inmunológicas de la fisiopatogenia del eccema

ANA M. ^a GIMÉNEZ ARNAU

MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLÓGIA. UNIDAD DE INMUNOLOGÍA ALERGIA CUTÁNEA. HOSPITAL DEL MAR. IMAS. UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA.

Resumen: La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria cutánea cuyo síntoma guía es el prurito. Se considera parte de un proceso denominado "Atopic march" y que se refiere a la progresión de dermatitis atópica a rinitis y asma alérgico. La patogenia del eccema atópico incluye una barrera epidérmica defectuosa, un desequilibrio inmunológico, y la sensibilización mediada por IgE frente alérgenos ambientales y ciertos alimentos. El paciente atópico que sufre de eccema muestra una estrecha relación entre la regulación de la inmunidad innata y adquirida. Los defectos del sistema inmunitario innato incluyen, la alteración de la barrera epidérmica o la reducción de péptidos antimicrobianos relacionado con polimorfismos genéticos de los receptores de reconocimiento. En esta monografía se abordan principalmente los aspectos de la fisiopatogenia del eccema atópico vinculados a la inmunología revisándose las características de la celularidad del eccema, así como el papel de las citocinas y de otros mediadores teniendo en cuenta la relevancia de los desencadenantes ambientales y endógenos.

Palabras clave: Atopia. Células. Citocinas. Dermatitis. Dermatitis atópica. Eccema. Eccema atópico. Fisiopatogenia. Inmunología. Patogenia.

Monogr Dermatol 2012; 25: 148-159

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5027

IMMUNOLOGY OF ATOPIC DERMATITIS. IMMUNOLOGICAL BASES OF ECZEMA PATHOGENESIS

Abstract: Atopic dermatitis is an inflammatory cutaneous disease. Pruritus is its main symptom. Atopic dermatitis is included in a process defined as "Atopic march" being eczema a previous step to suffer of allergic rhinitis or asthma. Impaired barrier function, immunologic dysregulation and IgE sensitization are involved. Innate and acquired immunity are both impaired in atopic patients suffering from eczema. Epidermal barrier defects and a lack of antimicrobial peptides related with Pattern Recognition Receptors genetic polymorphisms were described. This review is focused just in the immunological aspects involved in atopic eczema. Different aspects regarding the cellular component of eczema, the role of cytokines and other mediators will be discussed as well as the relevance of environmental and endogenous trigger factors of Atopic eczema.

Key words: Atopy. Atopic eczema. Cell. Cytokines. Dermatitis. Atopic dermatitis. Eccema. Etiology. Immunology.

Monogr Dermatol 2012; 25: 148-159

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5027

I. INTRODUCCIÓN

La dermatitis o eccema atópico es una enfermedad inflamatoria cutánea cuyo síntoma guía es el prurito. La patogenia del eccema atópico incluye una barrera epidérmica deficiente, un desequilibrio inmunológico, y la sensibilización mediada por IgE frente alérgenos ambientales y ciertos alimentos^{1,2}. El paciente atópico que sufre de eccema muestra una estrecha relación entre la regulación de la inmunidad innata y adquirida. Los demostrados defectos del sistema inmunitario innato incluyen por ejemplo, la alteración de la barrera epidérmica o la reducción de péptidos antimicrobianos relacionado con polimorfismos genéticos de los receptores de reconocimiento (Pattern Recognition Receptors; PRRs). Algunos de estos aspectos preceden al desarrollo de la enfermedad y otros son consecuencia de la propia enfermedad. La dermatitis atópica se considera también parte de un proceso denominado "Atopic march" y que se refiere a la progresión de dermatitis atópica a rinitis y asma alérgico³. Este concepto se apoya en estudios epidemiológicos y también en datos experimentales. Es un reflejo de la compleja interrelación entre los defectos de la función barrera epidérmica y la inmunología vinculada al desarrollo de las enfermedades atópicas que está estrechamente relacionada con factores ambientales.

En esta monografía se abordan principalmente los aspectos de la fisiopatología del eccema atópico vinculados a la inmunología revisándose las características de la celularidad del eccema, así como el papel de las citocinas y de otros mediadores teniendo en cuenta la relevancia de los desencadenantes ambientales y endógenos.

Se han sucedido numerosas teorías etiopatogénicas acerca del eccema atópico a lo largo de los últimos decenios, pero ninguna ha permitido explicar todos los aspectos vinculados su desarrollo. Sirva de ejemplo, la teoría patogénica elaborada por Szentivanyi basada en un bloqueo constitucional de los receptores beta-2 adrenérgicos y consecuentemente por un desajuste del balance de los nucleótidos cíclicos. Esta teoría explicaría parcialmente aspectos como 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 se manifiesta por la concurrencia familiar de las enfermedades atópicas mayores que incluyen tradicionalmente el eccema, el asma y la fiebre del heno. El término "atopia" fue creado por el filólogo Perry a instancias de los inmunólogos Coca y Cooke. La genética clásica demostró una concordancia en gemelos homocigotos de aproximadamente un 80% y en heterocigotos del 30%. Un 70% de pacientes con eccema atópico tienen familiares con enfermedades atópicas. La genética molecular ha identificado distintos genes en estrecha asociación con diferentes aspectos relacionados con el desarrollo del eccema y de otras enfermedades atópicas. La tabla I recoge los genes candidatos⁴.

En el eccema atópico se han descrito anomalías inmunológicas cutáneas y sistémicas. Estas incluyen el aumento de la inmunoglobulina E (IgE) y la sensibilización a los alérgenos, el incremento de la expresión de las citocinas de los linfocitos T adyuvantes 2 (Th2) en las lesiones agudas, la participación de los linfocitos T que expresan antígeno cutáneo linfocitario (CLA), la expresión del receptor de la IgE (Fc RI) tanto sobre las células de Langerhans como sobre las células inflamatorias dendríticas, así como una disminución de la expresión de

Tabla I. Genes candidatos implicados en el desarrollo del eccema atópico

Cromosoma	Gen candidato en la región
1q21	Gen de diferenciación epidérmica, Gen de la filagrina
3q21-22	CD80/CD86
4q35	Factor regulador del interferon 2 (IRF-2)
5q31-32	Acúmulo de interleucinas, gen del Netherton (SPINK)
6p21-23	HLA clase I y II, TNF-alfa
11q13	Receptor de alta afinidad de la IgE, cadena beta
13q12-14	Factor liberador de histamina dependiente de la IgE
14q11	Quimasa mastocitaria, receptor de las células T
16p11-12	Receptor de la IL-4
17q11-12	Acúmulo de quemocinas C-C, RANTES
19q13	CD22, factor transformador del crecimiento (TGF), beta 1
Xp11.23	Gen del síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)

los péptidos antimicrobianos (PAM). Si las alteraciones de la barrera cutánea preceden a la desregulación inmune, hipótesis "outside-in" o a la inversa "inside-out" continúa siendo un tema controvertido⁵.

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.

Los pacientes con dermatitis atópica tienen con elevada frecuencia un incremento de los niveles totales de IgE. Pudiendo desarrollar anticuerpos IgE específicos frente a aeroalérgenos, especialmente el *Dermatophagoides Pteronyssinus*. La piel y la sangre de los pacientes con eccema atópico desarrollan células T memoria que reconocen los antígenos del polvo doméstico cuando son presentados apropiadamente por las células presentadoras de antígeno. Estos hallazgos pueden ser reproducidos mediante prueba epicutánea. Se ha observado esta respuesta también con otros antígenos ambientales como los pólenes de árboles o de la hierba.

Se ha implicado también en la patogenia del eccema atópico al *Staphylococcus aureus* actuando 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, estimularían 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 Fc IgE. Otro antígeno ubicuo que ha sido implicado, habiéndose demostrado su actividad empleando epicutáneas en cámara-escarificación, es el *Pityrosporum (P.) ovale*. Se han detectado anticuerpos de tipo IgE frente a *P. ovale* especialmente si el eccema predomina en áreas de piel seboreicas.

Un grupo reducido de pacientes muestran alergias alimentarias responsables de eccema atópico. Tradicionalmente, se ha implicado a la ovoalbúmina y a la lactoalbúmina aunque otros alimentos podrían sensibilizar por vía digestiva.

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 inmunológicas específicas de la entidad. La sustancia P, del péptido intestinal vasoactivo (VIP) o de la somatostatina en la piel del atópico son objeto de la investigación.

El conocimiento de los protagonistas que intervienen en el desarrollo del eccema atópico no es estático y progresa simultáneamente con los conocimientos relacionados a otros patrones inflamatorios. Seguidamente se describe el papel que tienen en la génesis del eccema agudo y crónico.

II. CELULARIDAD IMPLICADA EN LA FISIOPATOGENIA DE LA DERMATITIS O ECCEMA ATÓPICO

II.1. Linfocitos T

Las células T infiltrando la piel emplean CLA y otros receptores para reconocer y alcanzar la dermis a través del endotelio. La dermis del eccema atópico se muestra como un órgano inmunológico que incluye linfocitos T y células dendríticas que permiten como segundo paso la activación de las células T por antígenos y superantígenos. Posteriormente mediante la quimiotaxis otras células inflamatorias migran a través del endotelio.

En los infiltrados inflamatorios de las lesiones de eccema atópico, la proporción de linfocitos T4 inductores-adyuvantes en relación a los linfocitos T8 citotóxicos-supresores esta aumentada habiéndose descrito cuatro veces superior al eccema por contacto alérgico. Los linfocitos T circulantes de actividad supresora disminuyen observándose una correlación significativa con el aumento de los niveles de IgE. La alteración estaría presente desde el nacimiento, habiéndose observado ya en los recién nacidos que posteriormente desarrollan dermatitis atópica. El síndrome de Wiskott-Aldrich⁶ es un modelo de déficit inmunitario que se caracteriza por un eccema que satisface los criterios diagnósticos de la dermatitis atópica y que permite 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 inmuno-hematológicas 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.⁷ identificaron dos subpoblaciones de linfocitos T, numerosos estudios humanos y murinos apoyan el dominio en las fases agudas del eccema atópico de linfocitos Th2. Estudios *in vitro* han demostrado el desarrollo clonal predominante de los linfocitos Th2 tanto en el eccema atópico como en el asma^{8,9}. 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 interferon (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^{10,11}. 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 atópico. 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 basófilos¹². 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 Th1¹³⁻¹⁵. Estudios *in vitro* demuestran que la

IL-10 es una de las citocinas predominante en el eccema atópico crónico¹⁶. El IFN-gamma inhibe la síntesis de IgE así como la proliferación de los linfocitos Th2^{17,18}.

Hamid y cols.¹⁹ 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 de eosinófilos. 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 la expresión positiva del ARNm de la IL-4 y de la IL-5 siendo la expresión de IFN-gamma negativa. Sin embargo, las muestras cutáneas procedentes del eccema atópico crónico y liquenificado mostraban la expresión muy positiva de la IL-10 tanto por los linfocitos como en los queratinocitos y la negativa expresión del IFN-gamma.

Ha quedado establecido que la respuesta linfocitaria de tipo Th2 de las fases iniciales pasa a ser de tipo Th1 en las fases más crónicas del eccema inducido por epicutáneas empleando ácaros del polvo. Sin embargo, estos hallazgos son controvertidos. Por ejemplo, Grewe y cols.²⁰ 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. 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. En el patrón de respuesta bifásica interviene la IL-12 facilitando el paso del predominio Th2 a Th1.

El vínculo entre los defectos de la función barrera en los pacientes con dermatitis atópica y la polarización Th2 podría explicarse en parte por el incremento de la penetración de los alérgenos a través de una epidermis dañada, acompañada por un incremento de la producción de linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y de sus receptores IL7R y TSLPR. TSLP estaría implicada como responsable del eccema herpeticum en pacientes con eccema atópico. TSLP ha sido denominado "master switch for allergic inflammation" y ejerce efecto en un número de células clave implicadas en la inflamación, incluyendo mastocitos, basófilos y eosinófilos. Los pacientes con más polarización celular de tipo Th2 asociado a asma y alergias así como a un incremento de biomarcadores como TSLP, quemoquinas atrayentes de linfocitos T e IgE sérica son más susceptibles de sufrir infecciones bacterianas y virales²¹⁻²³.

Recientemente nuevos subtipos celulares de linfocitos T han adquirido un papel patogénico en el eccema atópico. La subpoblación de linfocitos T reguladores o células Treg de tipo CD4+ CD25+ FoxP3+ con una actividad inmunosupresora normal se encuentra presente en la sangre periférica de los pacientes atópicos²⁴. Sin embargo, mediante la estimulación con la enterotoxina B estafilocócica actuando como superantígeno, las células Treg parecen perder su actividad inmunosupresora²⁵. Aunque inicialmente se había detectado un incremento de células Treg circulantes²⁶ en pacientes con eccema atópico estas células no se habían podido localizar en parches positivos frente aeroalergenos en pacientes atópicos²⁷. Recientemente, algunos grupos han descrito la existencia de

células Treg en lesiones de eccema atópico²⁸. Dado que la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica con múltiples estadios y puesto que diferentes tratamientos como la ciclosporina, los glucocorticoides o la radiación UV puede alterar el número de Treg y de monocitos circulantes, la interpretación de estos estudios debiera ser muy precisa. Reeper y cols.²⁹ han descrito un nuevo subtipo de Treg con habilidad de promocionar la polaridad Th2 de la dermatitis o eccema atópico dependientes de la expresión de CCR6. Las células negativas a CCR6 y positivas para CD25 producían citocinas de tipo Th2.

II.2. Células presentadoras de antígeno

Numerosas células aptas para la presentación de los antígenos también participan en la constitución de los infiltrados cutáneos^{30,31}. Un 20% de ellas expresan la IgE en su superficie. El 80% de las células IgE positivas son HLA-DR positivas, un 35% son células de Langerhans y el 30% son células dendríticas de origen ganglionar. Bruynzeel-Koomen y cols.³² describieron la presencia de receptores Fc para la IgE sobre las células de Langerhans, en los pacientes con dermatitis atópica. Los estudios de inhibición para estudiar la unión de la IgE a la célula de Langerhans epidérmica, mostraban que tras una disolución ácida y utilizando el anticuerpo OKT6 se expresaba de forma asociada el antígeno CD1 del receptor Fc para la IgE. Bieber y cols.³³ demostraron que la expresión del receptor de la IgE y/o la unión de las moléculas de IgE a las células de Langerhans en la dermatitis atópica así como su control por mediadores epidérmicos y del infiltrado inflamatorio.

Se acepta la existencia de dos tipos de dermatitis o eccema atópico: la forma extrínseca (70%) que ocurre en el contexto de una sensibilización frente a alérgenos ambientales y la forma intrínseca (30%) que ocurriría en ausencia de cualquier antecedente de atopía. 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 atopía, IgE superior a 300 UI y RAST, Prick y epicutáneas frente a aeroalérgenos positiva. Mientras que las formas intrínsecas no tendrían historia familiar de atopía, los niveles de IgE serían normales y el RAST, Prick y las epicutáneas serían negativas. La patofisiología de la forma intrínseca es desconocida habiéndose hecho 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 patogénico en el eccema atópico. Mientras en la piel normal las células de Langerhans expresan bajos niveles de la variante trimérica del receptor de alta afinidad para la IgE (Fc RI), 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 Fc RI y Fc RII/CD23. A diferencia de las células de Langerhans que muestran predominantemente Fc RI de alta afinidad para la IgE intracelular, las IDEC presenta la expresión de este receptor en la membrana celular en los pacientes con dermatitis atópica extrínseca. Los conocimientos de la regulación en la expresión del Fc RI sobre las células presentadoras de antígeno permiten explicar el inicio y la modulación de la inflamación alérgica. Las células presentadoras de antígeno se han demostrado una buena diana terapéutica de los fármacos clásicos como son los glucocorticoides y de los nuevos compuestos inmunomoduladores como son el tacrolimus o la ascomicina.

Las alteraciones adquiridas y condicionadas genéticamente de la barrera cutánea junto con el traumatismo local debido al rascado predisponen a un microambiente anormal de la piel. Estos cambios locales favorecen el reclutamiento y la modulación funcional de diferentes subtipos de células dendríticas y de macrófagos. La respuesta de las células dendríticas a TSLP, histamina y la expresión de Fc RI para la IgE son características propias de las células dendríticas en la dermatitis o eccema atópico que condicionan una respuesta polarizada de tipo Th2³⁴.

II.3. Macrófagos

Los macrófagos, células derivadas de los monocitos dan lugar a una amplia gama de mediadores que jugarían un papel en la cronicidad del eccema atópico. Están implicados en el daño tisular a través de la producción de compuestos tóxicos, como son los radicales libres del oxígeno y las enzimas proteolíticas. La eliminación de los macrófagos activados de la piel crónicamente inflamada contribuye a la resolución completa de la inflamación, tanto histológica como clínica. Se acepta que los macrófagos y las células relacionadas con los mismos tienen un papel en la patología del eccema atópico constituyéndose como una potencial diana terapéutica³⁵.

II.4. Eosinófilos

El eccema atópico muestra junto al infiltrado linfocitario dérmico, monocitos, espongiosis de los queratinocitos y eosinófilos. 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 más constante^{36,37}.

La proteína catiónica del eosinófilo (PCE) en la dermatitis atópica, se considera que es un marcador de inflamación eosinófila^{38,39}. Además de los depósitos tisulares de PCE (y otras proteínas granulares eosinófilas), los niveles de PCE se correlacionan con el número de eosinófilos circulantes. A pesar que la infiltración eosinófila de la piel enferma puede ser escasa, la eosinofilia de la sangre periférica conjuntamente con los niveles séricos de PCE se correlaciona bien con la severidad 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.

Yawalkar y cols.⁴⁰ demostraron un incremento de la inmunorreactividad de la eotaxina en la piel lesional atópica con una regulación al alza de la expresión del receptor de la eotaxina (CCR3) preferencialmente sobre los eosinófilos y los linfocitos Th2. El incremento de eotaxina lleva al reclutamiento de eosinófilos así como de linfocitos T. Por medio de estas interacciones la dermatitis atópica puede iniciarse y mantenerse.

El eosinófilo puede ser reclutado también por otras quimocinas como son RANTES especialmente en las fases precoces del eccema mientras que en las lesiones más crónicas intervendrían 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.

Otro potencial papel de los eosinófilos en el eccema atópico se basa en un estudio que demuestra que las citocinas Th2 pueden estimular a los eosinófilos a producir IL-12.⁴¹ Los eosinófilos facilitarían el paso de la polaridad Th2 a Th1 propia de las lesiones más crónicas⁴².

En un estudio llevado a cabo en voluntarios afectados de eccema atópico se demostró que el TGF- β 1 y la IL-13 aportada parcialmente por los eosinófilos contribuye a la reparación y a la remodelación consecuencia de la inflamación alérgica⁴³.

Los eosinófilos se constituyen en diana terapéutica y en un intento de bloquear su acción patogénica en las enfermedades alérgicas se ha creado un anticuerpo monoclonal anti-IL-5 (mepolizumab) que en una sola dosis sería capaz de disminuir los eosinófilos circulantes durante más de 16 semanas y del esputo durante 4 semanas⁴⁴.

II.5. 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 a su papel como célula presentadora de antígeno o como célula implicada 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 la respuesta inflamatoria cutánea a través de la elaboración de diferentes quemocinas. El grupo de Gianetti y de Girolomoni^{45,46} investigaron la capacidad de la IL-4, del IFN-gamma y del TNF-alfa para modular la expresión de las quemocinas en los cultivos queratinocitarios de pacientes y de individuos sanos, así como la expresión de las quemocinas *in situ*. Los cultivos de queratinocitos fueron creados a partir de piel de aspecto sano de pacientes adultos afectados de 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 protéicos de proteína quemoatáctica del monocito (MCP-1), RANTES, IL-8 e IP-10 con ensayos de protección de Rnasa y ELISA respectivamente. La expresión de las mismas quemocinas fue estudiada en la piel lesional crónica por inmunohistoquímica o bien por hibridación *in situ*. Sólo el ARNm de la IL-8 fue detectado 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 encuentran 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 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 anexin 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 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 desmogleina, de la desmocolina y de la E-catherina. Se ha observado la destrucción de la E-catherina y la activación de las caspasas quedando intactas la desmogleina y la desmocolina⁴⁷⁻⁴⁹.

II.6. 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 pueden reducirse *in vitro* empleando inhibidores de la fosfodiesterasa. 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 demostrado capaces de reducir la expresión de IL-12 inducida por los superantígenos en las células T que expresan CLA en los pacientes con dermatitis atópica⁵⁰.

II.7. Mastocitos

Los mastocitos son células efectoras y reguladoras cuyo papel en la patogenia del eccema atópico puede ser crítico⁵¹. En las lesiones agudas de eccema atópico el número de mastocitos es normal si bien se encuentran degranulados. En las lesiones crónicas su número se encuentra incrementado junto con el infiltrado linfocitario⁵². Se desconoce si ello es consecuencia de un reclutamiento de mastocitos provenien-

tes de otras localizaciones o resultado de una proliferación de los mastocitos residentes. La degranulación mastocitaria se ha correlacionado con la severidad del eccema atópico⁵³. Estas células podrían facilitar la inflamación indirectamente incrementando la circulación en los focos inflamatorios⁵⁴. Se ha descrito la asociación de la dermatitis atópica con polimorfismos genéticos vinculados a los mastocitos por ejemplo al gen que codifica la expresión de la cadena β del Fc RI de la IgE⁵⁵ o con variantes de quimasas mastocitarias.⁵⁶ La activación de los mastocitos en el eccema atópico se traduce en elevados niveles de histamina circulante⁵⁷ así como de IL-4 y de IL-13. Los mastocitos son unas de las principales células del eccema atópico que expresan IL-4 e IL-13 contribuyendo a la polarización Th2⁵⁸. Así mismo se ha descrito un incremento de hasta 4 veces de los niveles circulantes de triptasa⁵⁹ en los pacientes con eccema atópico. El incremento de la expresión de CCL1 y de CD30L facilitaría el reclutamiento de linfocitos, células dendríticas y monocitos al foco inflamatorio. En la actualidad no está disponible un fármaco para la dermatitis atópica que actúe específicamente sobre los mastocitos o los basófilos. Tanto los glucocorticoides como los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y primecrolimus) actuarían también a este nivel⁶⁰.

III. CITOCINAS EN LAS LESIONES DE DERMATITIS O ECCEMA ATÓPICO (fig. 1)

Las citocinas Th2 y en menor grado las citocinas Th1 contribuyen en la patogenia de la inflamación cutánea del eccema atópico. A diferencia de la piel de los sujetos sanos control, la piel no afecta de los pacientes con eccema atópico tiene un número mayor 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 eccema atópico, tienen cantidades significativamente superiores de células positivas para el ARNm de

IL-4, IL-5 e IL-13. El eccema atópico agudo no contiene ni IFN-gamma ni tampoco IL-12. Las lesiones de eccema atópico crónico tienen significativamente menos células que expresen 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. La contribución exacta de los diferentes subtipos de células T en la fase crónica del eccema atópico aún no está clara.

Debido a que la actividad de las citocinas depende de la expresión de sus receptores, es interesante saber que las lesiones agudas de eccema atópico contienen más células que expresan el ARNm de la IL-4R-alfa comparado con las lesiones crónicas de eccema atópico o con la piel sana. Las lesiones crónicas de eccema atópico contienen significativamente más células que expresan el ARNm de IL-5R-alfa y de GM-CSFR-alfa comparado con las lesiones agudas de eccema atópico y piel sana.

Este patrón bifásico de activación de las células T se ha demostrado también en estudios con epicutáneas por alérgenos. Las clonas de células T obtenidas precozmente de las epicutáneas positivas frente alérgenos secretan citocinas Th2, mientras que la mayoría de clonas de células T específicas de alérgenos derivadas de epicutáneas de (más de 48 horas) muestran un perfil de predominio 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 RI de superficie por las células presentadoras de antígeno se correlaciona con los niveles séricos de IgE. Además, la IL-4 induce

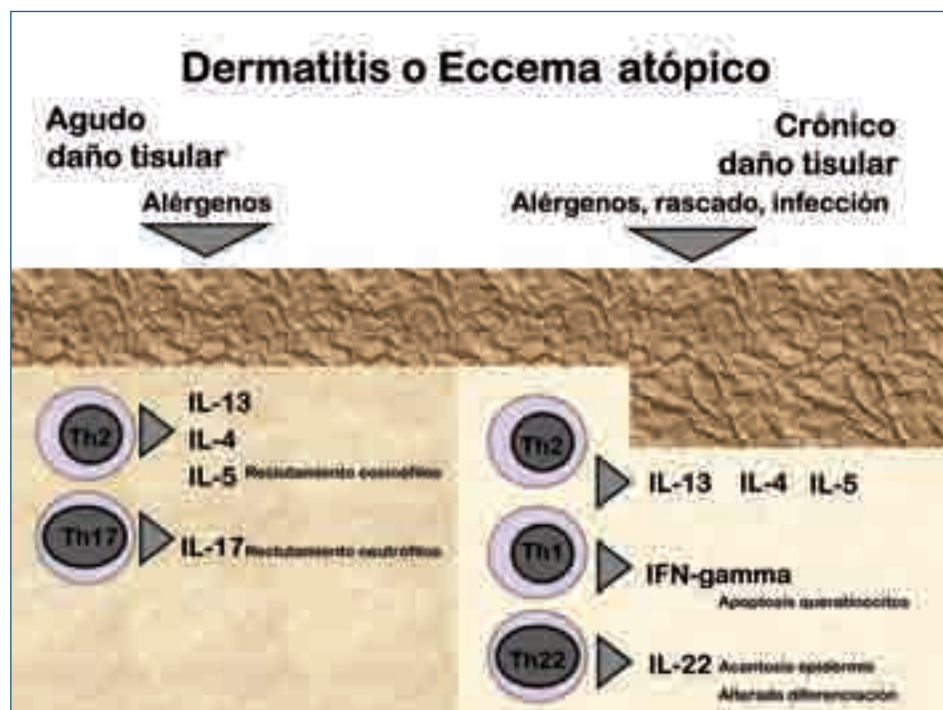


Figura 1. Esquema de la fisiopatología del eccema atópico. Representación de las principales citocinas implicadas.

fuertemente la expresión citoplasmática de la cadena alfa del Fc 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 RI y de E-cadherina.

Las células de Langerhans que expresan IgE están implicadas en la presentación de alérgenos que penetran en la piel a través de la epicutánea. La presentación de antígenos a partir de la circulación sistémica es también objeto de investigación. En el caso de los alérgenos alimentarios ingeridos o de los aeroalérgenos que son inhalados y que alcanzan la circulación desde la mucosa respiratoria, las células presentadoras de antígeno serían diferentes a las de la superficie cutánea. La mayoría de macrófagos y de células dendríticas infiltrantes de la dermis en las lesiones de dermatitis atópica muestran IgE en su superficie⁶¹. 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 con los alérgenos tomados de la mucosa respiratoria o digestiva podrían circular e infiltrar la piel atópica para activar las células T locales. En este escenario, los alérgenos procedentes de la circulación provocarían la degranulación de los mastocitos situados en las vénulas dérmicas y la liberación de citocinas Th2, que incrementarían la activación de linfocitos Th2 por alérgenos presentados por los macrófagos dérmicos y por las células dendríticas. Dado que los alérgenos alimentarios e inhalados son capaces de expandir las células T CLA+ de asentamiento cutáneo de sangre periférica, es posible la expansión local mucosa de las células T CLA+ y que estas células T acudan a la piel.

La idea que el eccema atópico crónico sería el resultado de la sustitución de un predominio linfocitario Th1 sobre el Th2 secundario a la producción local de citocinas como la IL-12 continúa siendo objeto de investigación. Datos recientes sugieren una situación más compleja que la inicialmente descrita en la cual coinciden la ausencia de IL-17 y el alza de la IL-22 junto con el dominio de linfocitos Th2 en las fases crónicas del eccema atópico. La IL-17 se encuentra aumentada en las lesiones agudas de eccema atópico comparativamente con la piel sana⁶² habiéndose descrito una correlación entre el número de células Th17 de la sangre periférica y la severidad del eccema atópico en fase aguda⁶³. Sin embargo, en las fases crónicas del eccema atópico los niveles de IL-17 no están aumentados. El eje IL-23/Th17 está ausente en el eccema atópico crónico. Defectos de la IL-17 se asocian a infecciones recurrentes y persistentes de la piel por ejemplo en el síndrome de la hiper-IgE. La disminuida presencia de IL-17 en el eccema atópico crónico contribuye a explicar la ausencia de neutrófilos. La pérdida de la integridad de la barrera ya sea por un defecto genético o adquirido de la filagrina favorece la inflamación cutánea por linfocitos Th17 en las lesiones agudas.

Se ha descrito también una polarización Th2/Th22 dominante en las fases crónicas del eccema atópico. CCL27, ligando de CCR10 se expresa en el eccema atópico⁶⁴. Este hecho coincide con el hallazgo que las células Th22 expresan CCR10 encontrándose presentes en el eccema atópico crónico. Debido a una inhibición parcial de la producción de los péptidos antimicrobianos por el microambiente Th2, la regulación al alza de péptidos antimicrobianos como la α -defensina 2 y la proteína S100 por IL-22 en atópicos es ineficaz⁶⁵. Ello junto con la ausencia de IL-17 explicaría en parte, la colonización cutánea por *Staphylococcus aureus* observada en el 85% de pacientes con eccema atópico crónico. La IL-22 es capaz además, de provocar acantosis e hipogranulosis de la

piel mediante la regulación a la baja de los genes implicados en la diferenciación cutánea. La capacidad regenerativa de la IL-22 sería responsable de la hiperplasia epidérmica⁶⁶.

El papel que otras citocinas tendrían en el eccema atópico conviene ser mencionado. Así la IL-31 que es una citocina de acción dual que actúa a través de la activación del receptor ST2L y a través del factor nuclear intracelular con propiedades reguladoras de la transcripción, favorece la polarización Th2 y su ARNm ha sido identificado en lesiones de eccema atópico⁶⁷.

La IL-21 es una citocina producida por linfocitos T CD4 positivos activados y por células natural killer/asesinas. Esta citocina regula los procesos que llevan a una sensibilización y a la inflamación alérgica en la piel. Tanto la IL-21 como su receptor se expresan en los pacientes con eccema atópico. La IL-21 se observa en los leucocitos mononucleares de la dermis y el receptor de IL-21 en los queratinocitos epidérmicos y en la unión dermo epidérmica. En ausencia de IL-21 la señalización crítica que contribuye a regular la atracción de las células dendríticas desde la piel a los ganglios linfáticos es defectuosa no pudiéndose iniciar la repuesta inmunitaria⁶⁸.

IV. FACTORES DESENCADENANTES DE DERMATITIS O ECCEMA ATÓPICO

IV.1. Alimentos

Numerosos estudios han establecido que la alergia a diferentes alimentos juega un papel patogénico en la dermatitis atópica^{69,70}. De acuerdo con estudios de provocación con alimentos, controlados por placebo y doble-ciego, aproximadamente un 40% de niños con dermatitis atópica moderada o severa 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.⁷¹ demostraba que un 37% de niños no seleccionados con eccema atópico moderado o severo remitidos a un servicio de Dermatología universitario tenían alergia alimentaria. Guillet y Guillet⁷² estudiaron a un total de 250 niños con eccema atópico y detectaron un incremento de la severidad de dermatitis atópica a las edades más jóvenes de los pacientes. Este hecho se correlacionaba directamente con la presencia de alergia alimentaria. La retirada de los alérgenos 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 antígenos responsables (i.e. huevo, leche, trigo, soja y cacahuete) se incluyen en la mayoría de las comidas y son difíciles de evitar. Algunos estudios indican que el eccema atópico puede evitarse parcialmente eliminando profilácticamente los alimentos más fuertemente alergénicos (i.e. huevo, leche y cacahuete) de las dietas de los niños y de las madres en fase de lactancia materna^{73,74}.

Los estudios de laboratorio apoyan el papel de la alergia alimentaria en la dermatitis atópica pues niños con eccema atópico moderado o severo suelen tener pruebas cutáneas inmediatas positivas o IgE sérica dirigida frente a alimentos. Las pruebas de provocación positivas suelen acompañarse de un incremento de los niveles plasmáticos de histamina y de la activación del eosinófilo. Los niños con eccema atópico 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 positivas

frente alérgenos específicos, sin embargo, no indican siempre sensibilidad clínica activa y los pacientes que mejoran clínicamente 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 muestran una respuesta IgE específica. Esta observación clínica sugiere que la reacción 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 alérgenos alimentarios se han clonado a partir de piel enferma y de piel sana de los pacientes con eccema atópico^{75,76}. En apoyo del papel de las células T específicas de alérgenos alimentarios en la dermatitis atópica, pacientes con eccema atópico provocado por alimentos se han estudiado para analizar las relaciones entre la especificidad tisular de la reacción clínica frente a un alérgeno 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 *Candida albicans* del mismo paciente y de tanto las células T reactivas frente *C. albicans* y caseína de los sujetos control no atópicos 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.

IV.2. Aeroalergenos

Los alérgenos inhalantes juegan un papel en la patogenia de la dermatitis atópica. Walker⁷⁷ 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 Heck⁷⁸ describieron un paciente con prurito y eccema atópico tras la inhalación intranasal de *Alternaria*. Estudios recientes han demostrado que la inhalación de los ácaros del polvo induce la exacerbación de lesiones existentes de dermatitis atópica⁷⁹.

La mayoría de trabajos se centran en la aplicación epicutánea de los aeroalergenos. 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 eccema atópico^{80,81}. Las reacciones positivas se observan frente a 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 alérgenos. No se ha establecido aún un consenso acerca de la forma de llevar a cabo y de interpretar este tipo de pruebas. Los alérgenos empleados aún no están estandarizados. Tampoco se tiene

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 agresión de la función barrera. Aunque el empleo clínico de este tipo de prueba es aún cuestionable continua haciéndose servir como argumento para la investigación.

Algunos trabajos han demostrado que evitar la exposición a los aeroalergenos 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 aeroalergenos (i.e. la habitación 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 aeroalergenos⁸².

Los datos de laboratorio que apoyan el papel de los inhalantes incluyen los hallazgos de anticuerpos IgE específicos frente a los alérgenos inhalados en la mayoría de los pacientes con eccema atópico. Un estudio reciente detectó en el 95% de sueros de pacientes con dermatitis atópica, IgE frente a ácaros del polvo a diferencia del 42% detectado en los sujetos asmáticos⁸³. El grado de sensibilización frente a los aeroalergenos está directamente asociado con la severidad del eccema atópico⁸⁴. 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 aeroalergenos demuestra que la respuesta inflamatoria de la dermatitis atópica puede estar desencadenada por alérgenos inhalados⁸⁵.

IV.3. Microorganismos o microbios

Los pacientes con dermatitis atópica tienen una tendencia elevada para desarrollar infecciones cutáneas bacterianas y fúngicas. El *S. Aureus* se encuentra en más del 90 % de las lesiones de eccema atópico. Por el contrario, sólo un 5% de 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 del *S. aureus* está apoyada por la observación que incluso los pacientes con eccema atópico sin sobreinfección muestran una reducción de la severidad de la enfermedad cutánea cuando son tratados con una combinación de antibióticos antiestafilocócicos y esteroides tópicos⁸⁶.

Estudios recientes sugieren que una estrategia por medio de la cual el *S. Aureus* sería capaz de exacerbar o de mantener la inflamación cutánea en la dermatitis atópica es por medio de 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.

Más de la mitad de pacientes con dermatitis atópica muestran cultivos de su piel positivos para el *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^{87,88}. La mayoría de pacientes con eccema atópico 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.

Se ha encontrado una correlación directa entre la presencia de anticuerpos frente los superantígenos IgE y la severidad de la dermatitis atópica⁸⁹. Estos pacientes muestran un incremento de los niveles de IgE frente alérgenos específicos. Empleando modelos murinos humanizados de piel inflamada, el superantígeno del *S. aureus* más un alérgeno mostraban un efecto aditivo en la inducción de la inflamación cutánea⁹⁰. 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 severidad 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^{91,92}. 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 eccema⁹³. Los superantígenos pueden inducir eccema 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 induce 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, incluye 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 la *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale* u *orbiculare*) como patógeno en la dermatitis atópica⁹⁴. La *M. furfur* es un hongo lipofílico habitualmente presente en las zonas de seborrea. Los anticuerpos IgE frente la *M. furfur* se detectan habitualmente en los pacientes con dermatitis atópica y sobretodo en los pacientes con eccema facial y del cuello. Sin embargo, la sensibilización IgE frente *M. furfur* se observa muy infrecuentemente en los controles sanos y en pacientes asmáticos. Se han observado también reacciones epicutáneas positivas frente este tipo de levaduras. La potencial importancia de la *M. furfur* así como de otras infecciones por dermatofitos está apoyada por la reducción de la severi-

dad de la dermatitis atópica tras el empleo de terapia antifúngica^{95,96}.

Las interleucinas 17 y 22 regulan al alza la expresión endógena de péptidos antimicrobianos. En la piel con eccema atópico este efecto se encuentra anulado por la presencia de las citocinas de tipo Th2 dando lugar a unos niveles bajos de péptidos antimicrobianos⁹⁷. En las lesiones de eccema atópico existe una alteración de la función barrera donde se esperaría observar la inducción por parte de los queratinocitos de péptidos antimicrobianos, pero este no es el caso. Desconocemos el papel que puede ejercer la microflora saprófita, capaz de producir antibióticos de bajo peso molecular, controlando la infección o favoreciendo la colonización por *S. aureus* en los pacientes atópicos⁹⁸.

IV.4. Autoalérgenos

En 1963 Hashem y cols.⁹⁹ describieron que extractos de piel humana eran capaces por sí mismos de inducir la proliferación de los monocitos periféricos circulantes de pacientes con eccema atópico. El interés de los autoanticuerpos como posible desencadenante de dermatitis atópica ha sido reactivado por Valenta y cols.¹⁰⁰. El suero de los pacientes con eccema atópico 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.¹⁰¹ 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. Los autoalérgenos caracterizados son principalmente proteínas intracelulares, no obstante se han detectado también complejos inmunes IgE en el suero de los pacientes con dermatitis atópica, sugiriendo que la liberación de estos autoalérgenos procedentes del tejido dañado podría desencadenar una respuesta mediada por IgE o por células T. Altrichter y cols.¹⁰² rastrearon en 192 pacientes la reactividad IgE mediante "western blotting" no sólo frente a la línea celular epitelial A431 sino también frente a queratinocitos primarios. El 28% de los pacientes con eccema atópico, no así los controles sanos, mostraban autorreactividad de tipo IgE. El patrón de reacción sugería la existencia de una especificidad para proteínas derivadas de A431. Mediante inmunohistoquímica se identificaron como dianas estructuras citoplasmáticas y ocasionalmente, de la membrana queratinocitaria como dianas de la autorreactividad IgE.

Estos datos sugieren que, aunque la respuesta IgE inmune puede iniciarse por alérgenos ambientales, la inflamación alérgica puede mantenerse por antígenos endógenos especialmente en el eccema atópico crónico y grave.

V. CONCLUSIONES ACERCA DE LA PATOGENIA DE LA DERMATITIS O ECCEMA ATÓPICO

En esta revisión se han tenido en cuenta los aspectos que desde el punto de vista inmunológico intervienen en el desarrollo del eccema en los pacientes que muestran una constitución atópica. El conocimiento de patogénico del eccema atópico evoluciona vinculado al conocimiento de la inmunología. La inmunología del paciente atópico incluye aspectos peculiares implicados en la inmunidad innata y también

adquirida. Ambos no son independientes y conjuntamente intervienen en el desarrollo de la enfermedad cutánea en los brotes agudos y en la cronicación del eccema, independientemente de la gravedad de la enfermedad. El conocimiento de los aspectos etiopatogénicos del eccema atópico ayuda a comprender y a escoger mejor la terapia de manera individual de acuerdo, con los requerimientos del sujeto y la expresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. Eds. Handbook of Atopic Eczema. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991.
- Giménez Arnau AM, Giménez Camarasa JM. Dermatitis atópica. Etiopatogénia. En: Fonseca Capdevila E. editor. Dermatitis atópica. Drug Farma, 2002, pp. 19-74.
- Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 67-73.
- Boyce JA, Finkelman F, Shearer WT, Vercelli D. An update on genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 16-29.
- Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews* 2011; 242: 233-46.
- Saurat JH. Eczema in primary immune-deficiencies clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott-Aldrich syndrome. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 114: 125-8.
- Parronchi P, Macchia D, Piccinni MP, Biswas P, Simonelli C, Maggi E, Ricci M, Ansari AA, Romagnani S. Allergen and bacterial antigen-specific T-cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4538-42.
- Parronchi P, Manetti R, Simonelli C, Rigiú FS, Piccinni MP, Maggi E, Romagnani S. Cytokine production by allergen (Der p1)-specific CD4+ T cell clones derived from patient with severe atopic disease. *Int J Clin Lab Res* 1991; 21: 186-9.
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tscicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
- Callard R, Gearing A: Ed : The cytokine.Facts Book.Facts Book Series. Academic Press Harcourt Brace & Company, Publishers. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto. 1994, pp. 53-8.
- Horsmanheimo L, Harvima IT, Järvikallio A, Harvima RJ, Naukkarienen A, Horsmanheimo M. Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 348-53.
- Weller PF. Role of eosinophils in allergy. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 782-7.
- Gutgesell C, Yssel H, Scheel D, Gerdes J, Neumann Ch. IL-10 secretion of allergen-specific skin-derived T cells correlates positively with that of the Th2 cytokines IL-4 and IL-5. *Exp Dermatol* 1994; 3: 304-13.
- Ferguson TA, Dube P, Griffith TS. Regulation of contact hypersensitivity by interleukin 10. *J Exp Med* 1994; 179: 1597-604.
- Kondo S, Mckenzie RL, Sauder DN. Interleukin-10 inhibits the elicitation phase of allergic contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 811-4.
- Kallman BA, Kolb H, Hüther M, Martin S, Hellermann M, Lampeter EF. Interleukin-10 is a predominant cytokine in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1133-4.
- Gajewski T, Fitch F. Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation I. IFN-gamma inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. *J Immunol* 1988; 140: 4245-52.
- Jujo K, Ranz H, Abe J, Gelfand EW, Leung DYM. Decreased gamma interferon and increased interleukin-4 production promote IgE synthesis in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 323-30.
- Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 870-6.
- 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: 407-10.
- Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *Exp Derm* 2006; 203: 269-73.
- Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 289-93.
- Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, Paller AS, Lief S, Reese J, Zaccaro D, Milgrom H, Barnes KC, Leung DY. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 260-9.
- Ou LS, Goleva F, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 756-63.
- Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 688-695.
- Hijnen D, Haeck I, van Kraats AA, Nihhuis E, de Bruin-Weller MS, Buijnzeel-Koomen CA, Knol EF. Cyclosporine A reduces CD4(+)CD25(+) regulatory T-cell numbers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 856-8.
- Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF, Behrendt H, Blaser K, Akdis CA. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 176-83.
- Honda T, Miyachi Y, Kabashima K. Regulatory T cells in cutaneous immune response. *Journal of Dermatological Science* 2011; 63: 75-82.
- Reefer AJ, Satinover SM, Solga MD, Lannigan JA, Nguyen JT, Wilson BB, Woodfolk JA. Analysis of CD25hiCD4+ "regulatory" T-cell subtypes in atopic dermatitis reveals a novel T(H)2-like population. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 415-22.
- Braathen LR. Langerhans cells and atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1989; (Suppl. 144): 55-7.
- 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: 117-21.
- 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: 137-42.
- 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: 215-19.
- Shäkel K, Hänsel A. News from dendritic cells in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 445-50.
- 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.
- Leifermann KM, Gleich GJ. The role of eosinophils in atopic dermatitis; in Leung DYM (ed): Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. Heidelberg, Springer 1996, pp. 145-72.
- 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.
- Czech W, Krutmann 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: 351-5.
- Myasato M, Tsuda S, Nakama T, Kato K, Kitamura N, Nagaji J, Sasai Y. Serum levels of eosinophil cationic protein reflect the state of in vitro degranulation of blood hypodense eosinophils in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1996; 23: 382-8.

40. Yawalkar N, Uguccioni 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: 43-8.
41. Grewe M, Czeck W, Morita A, Werfel T, Klammer M, Kapp A, Ruzicka T, Schöpf E, Krutmann J. Human eosinophils produce biologically active IL-12: implications for control of T cell responses. *J Immunol* 1998; 161: 415-20.
42. Kang K, Stevens SR Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 116-21.
43. Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ong YE, Levi-Schaffer F, Kay AB. The relationship between allergen, induced tissue eosinophilia and markers of repair and remodeling in human atopic skin. *J Immunol* 2002; 169: 4604-12.
44. 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 hyperresponsiveness and late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-8.
45. 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: 617-23.
46. Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, De Pita O, Chinni LM, Gianetti 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: 871-7.
47. 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: 927-34.
48. Akdis M, Trautmann A, Klunker S, Blaser K, Akdis CA. Cytokine network and dysregulated apoptosis in atopic dermatitis. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 178-82.
49. 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.
50. 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: 51-6.
51. Soter NA. Morphology of atopic eczema. *Allergy* 1989; 44 (Suppl. 9) 44: 16-9.
52. Irani AM, Sampson HA, Schwartz LB. Mast cells in atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44 (Suppl. 9): 31-4.
53. Zhao L, Jin H, She R, Hu Y, Xiao C, Yu Y, Wang J, Sun F, Ng T, Chu S, Wang B. A rodent model for allergic dermatitis induced by flea antigens. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 114: 285-96.
54. Groneberg DA, Bester C, Grützkau A, Serowka F, Fisher A, Henz BM, Welker P. Mast cells and vasculature in atopic dermatitis-potential stimulus of angiogenesis. *Allergy* 2005; 60: 90-7.
55. Cox HE, Moffatt MF, Faux JA, Walley AJ, Coleman R, Trembath RC, Cookson WO, Harper JI. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol* 1998; 138: 182-7.
56. Badertscher K, Brönnimann M, Karlen S, Braathen LR, Yawalkar N. Mast cell chymase is increased in chronic atopic dermatitis but not in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2005; 296: 503-6.
57. Ring J, Thomas P. Histamine and atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl Stockh* 1989; 144: 70-7.
58. Horsmanheimo L, Harvima IT, Järvikallio A, Harvima RJ, Naukkarienen A, Horsmanheimo M. Mast cells are one of the major source of interleukin-4 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 348-53.
59. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 2003; 23: 6176-80.
60. Liu F-T, Goodarzi H, Chen H-Y. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011; 41: 298-310.
61. 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: 328-37.
62. Toda M, Leung DY, Molet S, Boguniewicz M, Taha R, Christodoulou P, Fukuda T, Elias JA, Hamid QA. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 875-81.
63. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2625-30.
64. Homey B, Alemius H, Muller A, Soto H, Bowman EP, Yuan W, McEvoy L, Lauerma AI, Assmann T, Bunemann E, Lehto M, Wolff H, Yen D, Marxhausen H, W T, Sedgwick J, Rizicka T, Lehmann P, Zlotnik A. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 2002; 8: 157-65.
65. Onoue A, Kabashima K, Kobayashi M, Mori T, Tokura Y. Induction of eosinophil-and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripping skin. *Exp Dermatol* 2009; 18: 1036-43.
66. Sower Y, Szegeedi K, Kapsenberg ML, de Jong EC. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Current opinion in Immunology* 2010; 22: 821-6.
67. Miller AM Role of IL-33 in inflammation and disease. *Journal of Inflammation* 2011; 8: 22-29.
68. Costanzo A, Chimenti MS, Botti E, Caruso R, Sarra M, Monteleone G. IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases. *Journal of Dermatological Science* 2010; 60: 61-6.
69. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (Suppl.): S114-22.
70. Sampson HA. Food allergy, I: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
71. 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.
72. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 187-92.
73. Zeiger R, Heller S. The development and prediction 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: 1179-90.
74. 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: 735-9.
75. Van Reijssen FC, Felius A, Wauters EA, Buijnzeel-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: 207-9.
76. 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: 466-72.
77. Walker IC. Causation of eczema, urticaria and angioneurotic edema by proteins other than those derived from foods. *JAMA* 1918; 70: 897-900.
78. Tuft L, Heck VM. Studies in atopic dermatitis, IV: importance of seasonal inhalant allergens, especially ragweed. *J Allergy* 1952; 23: 528-40.
79. 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: 1064-70.
80. 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: 836-41.
81. Clark RA, Adinoff AD. The relationship between positive aeroallergen patch test reactions and aeroallergen exacerbations of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53 (Suppl.): S132-40.

82. 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: 15-8.
83. 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: 1273-9.
84. 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.
85. Van Reijsen 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: 184-93.
86. 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: 189-98.
87. 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: 249-53.
88. Bunikowski R, Mielke MEA, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos J, Kolde G, Wahn U, Renz H. Evidence for a disease promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-9.
89. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, Katsunuma T, Ohya Y, Ikeda N, Takeda T, Saito H, Akasawa A. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-6.
90. Herz U, Schnoy N, Borelli S, Weigl L, Kasboher U, Daser A, Wahn U, Köttgen E, Renz H. A human-SCID mouse model for allergic immune response bacterial superantigen enhances skin inflammation and suppresses IgE production. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 224-31.
91. 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.
92. Skov L, Olsen JV, Giorno R, Schlievert PM, Baadsgaard O, Leung DVM. 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: 820-6.
93. 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: 747-53.
94. 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.
95. Back O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 448-51.
96. 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: 702-7.
97. Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 455-72.
98. Schröder J-M. Antimicrobial peptides in healthy skin and atopic dermatitis. *Allergology International* 2011; 60: 17-24.
99. Hashem N, Sedlis E, Hirschorn K, Emmett Holt E. Infantile eczema: evidence of autoimmunity to human skin. *Lancet* 1963; 2: 269-70.
100. 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: 432-7.
101. 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: 1178-83.
102. Altrichter S, Kriehuber E, Moser J, Valenta R, Kopp T, Stingl G. Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2232-9.

Papel de las pruebas epicutáneas y el *prick test* en el diagnóstico de la dermatitis atópica

ESTHER SERRA BALDRICH¹, ALBA CATALÁ²

¹ADJUNTO DERMATOLOGÍA. ²RESIDENTE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU. BARCELONA. ESPAÑA.

Resumen: El *skin prick test*, el *scratch test* y las pruebas epicutáneas se llevan a cabo para identificar los alérgenos que pueden causar en los pacientes con dermatitis atópica una clínica cutánea (eccema, edema), una sintomatología nasal (rinitis, estornudos, congestión nasal), ocular (prurito ocular, conjuntivitis) o respiratoria (crisis asmáticas, sibilancias). Muchos alérgenos presentes en alimentos, medicamentos y sustancias del medio ambiente pueden provocar reacciones cutáneas eczematosas después de su aplicación epicutánea. Debido a que no existe un *gold standard* para realizar las pruebas de provocación en la dermatitis atópica, el *atopy patch test* puede usarse para evaluar posibles aeroalérgenos, proporcionar información añadida al *prick test* y a los valores séricos de inmunoglobulina E específica para evaluar la relevancia clínica real de dichas sensibilizaciones y seleccionar aquellos pacientes que puedan beneficiarse de una prevención e inmunoterapia alérgeno-específica.

Palabras clave: Dermatitis atópica. *Atopy patch test*. Eccema atópico.

Monogr Dermatol 2012;25: 160-164

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5028

ROLE OF SKIN PATCH AND SKIN PRICK TEST IN THE DIAGNOSIS OF ATOPIC DERMATITIS

Abstract: The skin prick test, scratch test and patch tests are carried out to identify the allergens that can cause in patients with atopic dermatitis skin symptoms (eczema, edema, or rash), nasal (rhinitis, sneezing, nasal congestion), ocular (itchy eyes, conjunctivitis) and respiratory (asthma attacks, wheezing). Many allergens in foods, drugs and environmental substances can cause eczematous skin reactions after epicutaneous application. Because there is no gold standard for provocation tests in atopic dermatitis, atopy patch testing can be used to evaluate possible aeroallergens, provide information added to the prick test and serum specific IgE to evaluate the clinical relevance actual sensitivities that cause eczematous lesions in patients with atopic dermatitis and select patients who may benefit from prevention and allergen-specific immunotherapy.

Key words: Atopic dermatitis. Atopy patch testing. atopic eczema.

Monogr Dermatol 2012;25: 160-164

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5028

I. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica y recurrente inflamatoria cutánea pruriginosa, presente en todo el mundo y con unas tasas de morbilidad de 10-20% en niños y 1-3% en adultos¹.

Los hallazgos inmunológicos en la DA incluyen en algunos casos mayores niveles de inmunoglobulina E (IgE), eosinófilos, la liberación espontánea de histamina de los mastocitos, células Th2 que secretan interleucina-4 (IL-4) e IL-5, y la disminución del número de células secretoras de interferón Th1- γ ².

Aunque la etiología de la DA aún no está clara, se sabe que en individuos genéticamente predispuestos, ciertos estímulos ambientales pueden desencadenar una reacción inmune patogénica causando síntomas cutáneos de diferentes grados de severidad. Por ejemplo, se ha informado de que alrededor del 10-40% de los pacientes con DA muestran reacciones alérgicas contra antígenos alimentarios^{3,4}. El *atopy patch test* (APT) se ha utilizado tradicionalmente para investigar la asociación entre la DA y la alergia a aeroalergenos y recientemente se han utilizado para complementar el *skin prick test* (SPT) en el diagnóstico de alergia alimentaria en niños con DA, denominándose *food patch test*.

II. PAPEL DEL SKIN PRICK TEST Y EL ATOPY PATCH TEST EN LA DERMATITIS ATÓPICA

Los aeroalergenos y alergenos de contacto en pacientes con DA pueden producir sensibilización y clínica cutánea. Los más comunes en adultos con larga duración de la DA son los ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*), epitelios de animales (gato, perro) y el polen, pero la relevancia de los factores desencadenantes es difícil de determinar⁵.

La DA es la manifestación cutánea más común de la alergia a las proteínas de leche de vaca o de la intolerancia o alergia a los huevos de gallina en la infancia hasta la niñez tardía, después de la cual la prevalencia se mantiene estable en el 1% al 2%. La alergia al cacahuete es la que más probablemente se mantendrá de por vida, pero un 20% de los niños con DA la superará. Otros alérgenos alimentarios comunes son la soja, el trigo y el arroz.

Tanto la DA como la alergia alimentaria se inician con frecuencia en la niñez, normalmente en los primeros años de vida⁶.

Se sabe que los antígenos alimentarios juegan un papel clave en la aparición o la exacerbación de la DA y que el 10-40% de los pacientes con DA tienen una reacción alérgica a ciertos antígenos alimentarios⁷. La hipersensibilidad inmediata contra un antígeno alimentario puede ser diagnosticado con relativa facilidad mediante la realización de una historia clínica adecuada, la detección de IgE específicas en suero, el *skin prick test* y la prueba de provocación oral alimentaria. Sin embargo, en casos de reacción de hipersensibilidad retardada, la relación de causalidad entre los síntomas y el antígeno alimentario es a veces difícil de determinar. El método más preciso y que permite confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria es el *double-blind placebo-controlled food challenge test* (DBPCFC)⁸. Sin embargo, presenta importantes limitaciones como método diagnóstico: el coste necesario, la dificultad en la interpretación de los resultados y el riesgo de anafilaxia durante la prueba. Además, en ocasiones es difícil de establecer la relevancia de los alérgenos con los síntomas clínicos en niños polisensibilizados⁹. Diferentes

estudios han demostrado que muchos pacientes con resultados negativos en el *skin prick test* y aparición tardía de clínica podrían ser diagnosticados mediante la realización de un APT^{10,11}. La presencia de la misma reacción inmunitaria mediada por células T tanto en la piel como en la lámina propia de la mucosa del tubo digestivo sugiere la utilidad del APT en los pacientes con síntomas digestivos. En consecuencia, desde hace años se intenta establecer la prueba del parche como método de detección de la hipersensibilidad retardada. En 1982, Mitchell y cols.¹² realizaron la prueba del parche con el ácaro del polvo *Dermatophagoides* para evaluar la utilidad del APT para el diagnóstico de los pacientes con DA. Desde entonces, varios autores han estudiado el APT para evaluar si se trata de un método de diagnóstico útil para demostrar clínicamente los antígenos relacionados con la clínica de hipersensibilidad retardada en pacientes con DA¹³.

El APT permite identificar sensibilización frente a los alérgenos alimentarios e inhalatorios^{14,15}. Estos alérgenos son capaces de producir reacciones retardadas difíciles de diagnosticar en niños con eccema atópico y que a pesar de realizar correctamente el tratamiento habitual no terminan de mejorar. Es difícil encontrar una prueba que correlacione la ingestión de alimentos con los síntomas clínicos que presenta el paciente. Estudios recientes demuestran que las reacciones en el APT son mediadas por linfocitos T alérgeno específicos que generan la respuesta inmune.

El SPT permite diagnosticar alergia a siete alimentos: leche, huevo, cacahuete, soja, trigo, pescado y anacardo¹⁶. La APT es más sensible que el SPT para el diagnóstico de alergia alimentaria en niños pequeños con DA¹⁷. Muchos niños que tienen una respuesta negativa a la SPT podrían tener un resultado positivo al APT, especialmente a los cereales. Aunque siempre el diagnóstico de alergia alimentaria debe ser confirmado mediante la eliminación del posible alérgeno de la dieta.

En los niños pequeños los alérgenos que presentan un papel principal son la leche de vaca, el huevo de gallina, el trigo, la soja y los cereales, y la clínica es mucho más importante que en los niños mayores y los adultos. El *skin prick test* y la cuantificación de las IgE específicas no permiten detectar las reacciones de tipo retardado en estos pacientes. Deben reservarse para diagnosticar reacciones inmediatas mediadas por IgE ya que son negativas en las reacciones no mediadas por esta inmunoglobulina.

III. FISIOPATOGENIA DEL ATOPY PATCH TEST

El papel de la alergia alimentaria en la patogénesis de los síntomas de tracto digestivo es un concepto ampliamente descrito. Una gran cantidad de datos publicados sugieren la influencia de los alérgenos alimentarios perjudiciales en la membrana mucosa del intestino y en la función motora del aparato digestivo.

La presencia de células T en la mucosa intestinal permite la iniciación de la respuesta inmune¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, es todavía difícil de explicar cómo las células T en las reacciones del tracto gastrointestinal pueden ser detectadas en la piel. La interpretación racional de este hecho es la migración de las células T por el torrente circulatorio o bien la interacción de las células T en los ganglios linfáticos regionales. Las reacciones mediadas por IgE causan sólo una parte de los síntomas digestivos. Por lo tanto, pruebas como el SPT o las IgE específicas no son útiles en el diagnóstico de las reacciones no mediadas por IgE. Los datos actuales indican que la prueba del parche atópico puede ser útil



Figura 1. En niños especialmente, los aeroalergenos pueden jugar un papel desencadenante de la dermatitis.

en la sospecha de reacciones de aparición tardía, sobre todo en los niños con eccema atópico^{10,21}.

Algunos estudios han llevado a cabo el APT con el mismo antígeno y encontraron reacciones positivas que fueron clínica e histopatológicamente similares a las reacciones de hipersensibilidad retardada 24-48 horas después de la prueba. En base a estos resultados, se ha indicado que las lesiones de DA pueden ser inducidas por la asociación de una reacción de hipersensibilidad inmediata y una reacción inmune retardada²². El retraso en la respuesta comienza 3-4 horas después de la desaparición de la respuesta inmediata inducida y mediada por IgE, cuando los mastocitos inducen un aumento de la expresión de IL-1, IL-3, IL-4, IL-5 y GM-CSF en la lesión, permitiendo a los linfocitos Th-2 exacerbar la lesión eczematosa preexistente²³.

Los datos publicados indican que los pacientes con dermatitis atópica y reacción eczematosa tardía a alérgenos presentan un aumento en suero de IL-2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. Este hecho confirma el papel de linfocitos T en la patogénesis del eccema atópico. El mismo mecanismo inmunológico se observa en la lámina propia del tracto gastrointestinal, de manera que el antígeno que induce la formación de inmunocomplejos locales y la formación de inmunidad mediada por linfocitos T, probablemente llega al torrente sanguíneo a través de la membrana mucosa del tracto digestivo. Así pues, la membrana mucosa es la entrada de la mayoría de alérgenos alimentarios. Los linfocitos T producen citoquinas y mediadores inflamatorios que activan otras células (macrófagos, basófilos) y desarrollan reacciones alérgicas (ya sean mediadas por IgE o mediadas por linfocitos T).

IV. ¿QUÉ ES Y CÓMO SE REALIZA EL ATOPY PATCH TEST?

El APT se usó primero para diagnosticar la DA en 1982 y se definió como una variante de las pruebas epicutáneas. El APT se basa en la respuesta de las células T específicas tras la aplicación de alérgenos en la piel sana de la espalda o del antebrazo del paciente, donde después de 48 y 72 horas se valora si existe una reacción eczematosa a los alérgenos testados. Este método está estandarizado sólo para aeroalérgenos. La reacción de la prueba del parche a los aeroalérgenos es específico en los pacientes con DA sensibilizados y no está



Figura 2. Respuesta positiva 96 h a DPT (10.000 PNU).

destinado a los individuos sanos, en pacientes asmáticos, o para los pacientes con rinitis²⁴⁻²⁶.

Las pruebas del parche atópico se aplican sobre la piel sana en la espalda del niño, de acuerdo con el método descrito por Isolauri y Turjanmaa^{27,28}. Se utilizan cubetas de aluminio de 8 mm de diámetro para niños menores de 3 años y de 12 mm para niños mayores de 3 años (Finn Cámara, Epitest Ltd., Finlandia). Se utiliza celulosa microcristalina como control negativo. Los sitios de aplicación son revisados tras 20 minutos de ser aplicados para detectar posibles reacciones inmediatas.

El tiempo de oclusión de la prueba del parche es de 48 horas. Los resultados se leen por primera vez tras 48 horas de su aplicación y después de 15 min de eliminan las cubetas. Si existe un eritema irritativo tras retirarlas, los resultados deben leerse tras 30 minutos de retirar las cubetas. La segunda evaluación se lleva a cabo 72 horas después de haber colocado las pruebas del parche.

Las reacciones se clasifican de acuerdo a las normas estandarizadas y se consideraran como:

- 0 → Negativo - No hay reacción, ya sea visible o palpable.
- + → Enrojecimiento - Reacción negativa o dudosa.
- ++ → Enrojecimiento y palpación de pápulas infiltradas - Reacción positiva.
- +++ → Enrojecimiento, infiltración palpable con pápulas y eccema - Fuerte reacción positiva.
- +++ amp → Enrojecimiento, edema, infiltración palpable y vesículas - Intensa reacción positiva.

Un estudio de la relevancia del APT, las IgE específicas y la positividad del SPT múltiple observó múltiples positividades del APT en la DA extrínseca y demostró que era clínicamente relevante para los pacientes con historia clínica de exacerbación de su eccema en relación con los alérgenos testados. Sin embargo, sigue poniéndose en duda qué pruebas diagnósticas son las más precisas y relevantes en el paciente con DA^{5,17,29-31}.

La relevancia clínica de las reacciones positivas del APT se extrae de la comparación de los resultados del APT con los del SPT, la IgE específica, la historia del paciente y el patrón de eccema. La mayor tasa de resultados positivos del APT se encuentra entre los pacientes con eccema de las lesiones cutáneas en zonas expuestas al aire y con elevada IgE específica (según el alérgeno), que apoya la relevancia del test. La

prueba de APT puede ayudar a prevenir dietas restrictivas innecesarias a niños con DA.

Además, un estudio demostró que los alérgenos inhalados que se aplican por vía percutánea mediante pruebas epicutáneas pueden penetrar la piel e inducir lesiones eczematosas en ella. Estas reacciones de la piel que aparecen después de un retraso de 24 a 72 horas no se produjeron en pacientes con asma alérgico o rinitis alérgica, por lo que podría ser específico para DA³².

Se ha sugerido que un paciente con la reactividad cutánea positiva a los ácaros o el polvo doméstico, tanto en el SPT y en el APT debe ser considerado en situación de riesgo de la DA persistente y posible desarrollo de enfermedades respiratorias alérgicas asociadas³³.

Estudios realizados por de Boissieu y colaboradores indican una alta sensibilidad y especificidad del APT (79%/91%) en correlación con la clínica alérgica retardada³⁴. La sensibilidad y la especificidad del APT en las reacciones tardías han sido comparables al SPT test en las reacciones de tipo inmediato. Este hecho confirma el papel del APT en el diagnóstico de la alergia no mediada por IgE.

En el futuro, nuevos estudios deberían evaluar y estandarizar los procedimientos de provocación in vivo en pacientes con DA. El APT para alérgenos alimentarios podría compararse con el DBPCFC³⁵. Es necesario realizar más estudios que permitan estandarizar los procedimientos de provocación que permitan, como el ATP, detectar las reacciones tardías en pacientes con DA, valorar qué dosis debemos exponer, la duración de la exposición y el periodo de evaluación³⁶.

V. CONCLUSIONES


Todos los métodos de diagnóstico de alergia a los alimentos, tales como el SPT, las mediciones de IgE específicas, el APT, y DBPCFC, pueden ser difíciles de realizar e interpretar. Reacciones irritativas de la piel pueden imitar los síntomas mediados por IgE, y algunas reacciones que no son mediadas por IgE: Además pueden producirse alteraciones en la forma en que los alimentos se preparan, ocasionándose distintos efectos en las diferentes vías de exposición, entre otros. Un estudio diagnóstico de alergia a alimentos que se sospeche en un paciente con DA debería incluir el SPT, la medición de los anticuerpos IgE específicos y el APT ya que puede ser útil especialmente cuando se considera en combinación con niveles IgE definidos de un alérgeno concreto.

El APT se podría utilizar en niños con reacciones gastrointestinales por alimentos y que presenten DA. Una vez el APT se haya normalizado, podrá proporcionar información diagnóstica añadida a la SPT y a los valores séricos de IgE específicas, así como será capaz de evaluar la relevancia clínica real de las mediciones de IgE específicas. El modelo APT que se usa de forma estandarizada con la normalización de la concentración de alérgenos y vehículo puede proporcionar una importante herramienta diagnóstica para seleccionar los pacientes que se puedan beneficiar de los procedimientos de inmunoterapia alérgeno-específicas.

La combinación del APT con la prueba de provocación oral será necesaria para evitar dietas de eliminación innecesarias en estos niños^{37,38}. Los resultados positivos del SPT o del APT sólo indican la sensibilización a los alérgenos alimentarios y deben ser verificadas por la prueba de provocación oral.

REFERENCIAS

1. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22: 1-24.
2. Lipozenčić J, Wolf R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 38-44.
3. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988; 113: 447-51.
4. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
5. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, Sas A, Temesvári E, Kárpáti S. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1346-55.
6. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587-96.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S114-22.
8. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 91-6.
9. Ronchetti R, Jesenak M, Trubacova D, Pohanka V, Villa MP. Epidemiology of atopy patch tests with food and inhalant allergens in an unselected population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 599-604.
10. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1053-8.
11. Turjanmaa K. "Atopy patch tests" in the diagnosis of delayed food hypersensitivity. *Allerg Immunol* 2002; 34: 95-7.
12. Mitchell EB, Crow J, Chapman MD, Jouhal SS, Pope FM, Platts-Mills TA. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982; 1: 127-30.
13. Chang DS, Seo SJ, Hong CK. Patch test and specific IgE level with food antigens in atopic dermatitis patients. *Korean J Dermatol* 2002; 40: 1028-34.
14. Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The "atopy patch test" in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 379-83.
15. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (Suppl. 14): 37-40.
16. Burks AW, James JM, Hiegel A. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *Paediatrics* 1998; 132: 132-6.
17. Strömberg. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1044-49.
18. Dupont Ch. Evaluation of intestinal permeability in food hypersensitivity. In: *Intestinal immunology and food allergy*. Weck AL, Sampson HA, Nestle Nutrition Workshop Series; c1995; Chapter 34, pp. 73-92.
19. Marsh MN. Intestinal pathogenetic correlates of clinical food allergic disorders. In: *Food allergy and intolerance*. Brostoff, Chalacombe, c2002; pp. 267-75.
20. Ferguson A. Symptoms and manifestations of food allergy, with particular relevance to the gut. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997; 1-2: 33-8.
21. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 509-11.
22. Yim YS, Park CW, Lee CH. A comparative study of atopy patch test using house dust mite antigens with skin prick test and specific serum IgE level in atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2001; 39: 1072-9.
23. Diagnostic usefulness of the serum-specific IgE, the skin prick test and the atopy patch test compared with that of the oral food challenge test. *Ann Dermatol* 2010; 22: 404-11.

- 
24. Rawle FC, Mitchell EB, Platts-Mills TA. T cell responses to the major allergen from the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*, Antigen P1: comparison of patients with asthma, atopic dermatitis, and perennial rhinitis. *J Immunol* 1984; 133: 195-201.
 25. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 187-93.
 26. Langeveld-Wildschut EG, Thepen T, Bihari IH. Evaluation of the atopy patch test and the cutaneous late-phase reaction as relevant models for the study of allergic inflammation in patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1019-27.
 27. 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.
 28. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-84.
 29. Cudowska B, Kaczmarski M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Rocz Akad Med Białymst* 2005; 50: 261-67.
 30. 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.
 31. Turjanmaa K. The role of atopy patch tests in the diagnosis of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 425-8.
 32. Van Bever H. Atopic dermatitis: is food important in its pathogenesis? 2002;27:MITA(P)No:157/05/2002 http://www.nuh.com.sg/_kids/files/medicalEducation/sharedCaredProgramme/bulletin_27.pdf Accessed: Mar 31, 2009.
 33. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Pietrobelli A, Boner AL. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 292-95.
 34. De Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003; 142: 203-5.
 35. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, Van der Meer JB. Recognition of pathogenically relevant house dust mite hypersensitivity in adults with atopic dermatitis: a new approach. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1012-8.
 36. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.
 37. Wistokat-Wülfing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 513-21.
 38. Roehrig CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548-53.

Consideraciones especiales en los pacientes pediátricos con dermatitis atópica

MAURICIO TORRES PRADILLA¹, EULALIA BASELGA TORRES²

¹DERMATÓLOGO. FELLOW DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL DE SANT PAU. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA. BARCELONA. ESPAÑA. ²DERMATÓLOGA PEDIATRA. HOSPITAL DE SANT PAU. BARCELONA. ESPAÑA.

Resumen: La dermatitis atópica alcanza su máxima prevalencia en la infancia, período en el que las manifestaciones clínicas tienen peculiaridades especiales. En este capítulo se revisan los aspectos evolutivos, formas peculiares, el diagnóstico diferencial, las complicaciones infecciosas y las consideraciones especiales referidas a cuidado de la piel, aspectos educativos y de calidad de vida en esta población de pacientes.

Palabras clave: Dermatitis atópica. Clínica. Infecciones. Educación. Calidad de vida.

Monogr Dermatol 2012;25: 165-173

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5029

SPECIAL CONSIDERATIONS IN PEDIATRIC PATIENT WITH ATOPIC DERMATITIS

Abstract: Atopic dermatitis reaches its highest prevalence in childhood, a period in which the clinical manifestations have special peculiarities. In this chapter we review the evolutionary aspects, peculiar forms, differential diagnosis, infectious complications and special considerations regarding skin care, educational aspects and quality of life in this patient population.

Key words: Atopic dermatitis. Clinical infections. Education. Quality of life.

Monogr Dermatol 2012;25: 165-173

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5029

I. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades más frecuentes en niños, con una prevalencia aproximada del 20% en la población mundial. En el 85% de los casos se inicia antes de los 5 años de vida¹, característica muy importante por ser este periodo esencial en el desarrollo psicológico y físico de los seres humanos². En esta revisión buscamos que el lector conozca los aspectos especiales de la dermatitis atópica en esta población, las manifestaciones clínicas según la edad, los desordenes cutáneos relacionados, las infecciones bacterianas, virales y fúngicas asociadas, los cuidados genera-

les de la piel atópica, y entienda la importancia del mantenimiento de la calidad de vida para un adecuado desarrollo psicosocial de estos niños y de sus familiares.

II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN LA EDAD

El prurito es la principal manifestación clínica de la DA³, el cual junto a las características de cronicidad, localización típica acorde con la edad y antecedentes personales y/o familiares de atopia, forman parte de los criterios de diagnóstico de Hanifin y Rajka. Aquí, además de estos cuatro cri-

terios mayores mencionados, se incluyen más de 20 criterios menores, entre los que se encuentran, en muchos casos, manifestaciones clínicas que a menudo se observan en pacientes atópicos. En el 2008, Brennkmeijer y cols., propusieron una modificación de estos criterios, adaptados para la población pediátrica, manteniendo el prurito como criterio esencial, pero modificando los criterios de localización para incluir las diferentes localizaciones del eccema atópico según la edad; el de historia personal o familiar de atopía dado que los lactantes aun no tienen historia "personal"; y resaltando la piel seca como un criterio importante a tener en cuenta³ (tabla I).

Las manifestaciones clínicas también presentan variaciones según la edad⁴. Se pueden clasificar en 3 fases: fase infantil, donde se incluyen las manifestaciones en menores de 2 años; fase escolar, observada desde los 2 años hasta la pubertad; y por último la fase adulta, correspondiendo a las manifestaciones en adolescentes y adultos.

En la fase infantil, existe un prurito importante, que queda evidenciado por ansiedad, irritabilidad y escaso sueño. Las lesiones son pápulas eritematosas y vesículas que se erosionan precozmente, acompañadas de costras y exudación (fig. 1). Se localiza inicialmente en la cara, principalmente en las mejillas, frente y en la piel del cuero cabelludo. Suele respetar la región centro facial, nariz y cara medial de las mejillas (fig. 2). Las lesiones pueden extenderse posteriormente al tronco y a áreas extensoras de brazos y piernas pudiendo llegar a comprometer otras localizaciones, incluyendo fosas poplíteas y antecubitales, cuello y región periorbitaria. El área del pañal suele estar respetada (fig. 3). Es frecuente observar brotes, principalmente en cara, asociados al inicio de la dentición y de la introducción de los alimentos, sin que ello signifique una alergia alimentaria. También pueden aparecer brotes en las áreas extensoras de las extremidades cuando se inicia el gateo, asociado a la fricción y exposición a alérgenos, como las fibras de las alfombras y moquetas. A menudo pueden observarse cuadros combinados con dermatitis seborreica, de manera que durante los primeros 2 meses de vida, se observa un predominio de eritema y escamas secas localizados en áreas seborreicas, principalmente en cara y cuero cabelludo similar a la dermatitis seborreica del lactante no atópico pero que a diferencia de éste, suele haber un prurito acompañante. Esta afectación predominante del cuero cabelludo suele, desaparecer a los 6-12 meses de vida, persistiendo el componente atópico.

Tabla I. Criterios clínicos para el diagnóstico de DA³

Específico:

- Prurito (o reporte de rascado o picor por los padres) en los últimos 12 meses.

Y por lo menos 3 de los siguientes:

- Historia de piel seca en el último año.
- Historia personal de rinitis alérgica o asma (o historia familiar en miembros de 1º grado de consanguinidad en menores de 4 años).
- Aparición antes de los 2 años de vida (excepto en menores de 4 años).
- Historia de compromiso cutáneo de pliegues (fosa poplítea o antecubital, cara anterior tobillos, cuello y periorbital).
- Dermatitis flexuras observable (en menores de 4 años, incluir mejillas o frente, y superficie extensora de miembros inferiores).

Adaptado de Brennkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *The British Journal of Dermatology* 2008; 158: 754-65.



Figura 1. Dermatitis atópica en menores de dos años, fase infantil, caracterizada por lesiones eritematosas con signos de rascado.

En la fase escolar o de la infancia, las lesiones suelen ser menos exudativas y costrosas, pero tienen mayor tendencia a la cronicidad y a la liquenificación. Se observan pápulas aisladas o



Figura 2. Afectación facial en mejillas y frente, respetando región centro-facial (Signo Headlight) en la fase infantil de la dermatitis atópica.



Figura 3. Dermatitis atópica en menores de 2 años, fase infantil, localizada en cara extensora de las extremidades, respetando el área del pañal.

agrupadas en placas eritematosas con descamación seca (fig. 4). En esta fase se debe sospechar sobreinfección bacteriana cuando aparezca exudación y costras. Las lesiones se localizan más frecuentemente en muñecas (fig. 5), maléolos, manos y pies, pudiendo extenderse a fosas poplíteas y antecubitales. A diferencia de la fase infantil la afectación facial suele predominar en la región perioral y periocular (fig. 6). Cuando hay compromiso de los dedos puede haber daño de la matriz ungueal, produciéndose distrofia y pitting (fig. 7), además de una mayor susceptibilidad a paroniquia secundaria a estafilococos o pseudomonas. Otras manifestaciones frecuentes de esta edad, son el eccema del pezón, la dermatitis numular, y en niños de raza negra, pápulas perifoliculares diseminadas.

En la fase del adulto, las lesiones son similares a la anterior en cuanto a la localización y características clínicas, pero con un compromiso más extenso. En este grupo de edad se pueden observar además cuadros de prurigo nodular con pápulas liquenificadas hiperpigmentadas en extremidades.

Independientemente de la edad del paciente, es frecuente encontrar fenómenos de hipopigmentación postinflamatoria (fig. 8), la cual se hace más evidente con exposición solar. Estos cambios son transitorios y usualmente se observa repigmentación en unos 6 a 12 meses después de su aparición.

Los estigmas del atópico son características observadas en los pacientes atópicos en grado variable y no relacionadas con la edad. Estos incluyen la denominada facies atópica que consiste en la palidez centro facial, doble pliegue palpebral (pliegue



Figura 4. Dermatitis atópica en mayores de 2 años, fase escolar, caracterizada por pápulas eritematosas aisladas o que forman placas con afectación flexural predominante.



Figura 5. Dermatitis atópica en mayores de 2 años, fase crónica, tendencia a la liquenificación.

de Dennie-Morgan), ojeras, enrojecimiento con una hendidura horizontal de la punta nasal (saludo alérgico), incremento de las líneas o hiperlinealidad de palmas y plantas (hallazgo aso-



Figura 6. Afectación facial periorbitario y periocular característico de la fase escolar de la dermatitis atópica.



Figura 7. Afectación de la matriz ungueal con alteración ungueal.

ciado a ictiosis vulgar) (fig. 9) y el dermatografismo blanco, que consiste en un fenómeno paradójico al dermatografismo ocurriendo blanqueamiento de la zona sin la producción del componente inflamatorio.

Puede existir también compromiso ocular, que a pesar de no ser frecuente, se debe tener en cuenta, debido a la posibilidad de presentar complicaciones. El 30% de los pacientes con DA presentan una queratoconjuntivitis alérgica, caracterizada por prurito ocular y fotofobia. También se observa catarata subcapsular posterior en hasta el 13% pacientes adultos con DA severa. Otra manifestación es el queratocono, reportado en el 1% de los pacientes, debido al rascado continuo de los ojos⁵.

Otras manifestaciones clínicas, descritas también como entidades clínicas separadas, pero que están estrechamente relacionadas y que se pueden observar en el paciente atópico de cualquier edad son: la queratosis pilar, el liquen espinuloso, la pitiriasis alba, la dermatitis numular, la dermatitis friccional liquenoide, el eccema dishidróico y la dermatosis plantar juvenil.

La queratosis pilar, consiste en hiperqueratosis con tapones córneos en la porción alta de los folículos pilosos, dando



Figura 8. Hipopigmentación postinflamatoria.



Figura 9. Hiperlinealidad de palmas, asociado a ictiosis vulgar y dermatitis atópica.

un aspecto característico de piel de gallina. Se localiza principalmente en la cara lateral de cara, brazos, muslos y glúteos (fig. 10). No suele estar presente al nacimiento y se inicia en la infancia persistiendo hasta la vida adulta. Esta alteración también puede verse asociado en los trastornos de la queratinización, como la ictiosis vulgar⁶. La queratosis pilar es asintomática por lo que su tratamiento sólo tiene fines cosméticos. Se pueden utilizar agentes queratolíticos como la urea o los alfa hidroxácidos, aunque tienen un riesgo potencial de irritación.

El liquen espinuloso, que es más frecuente en niños de raza negra, consiste en pápulas o micro pápulas secas de color piel o hipopigmentadas. Se localiza en el tronco o en las extremidades, es asintomático y mejora con la aplicación de emolientes o corticoides tópicos leves (fig. 11)⁷.



Figura 10. Queratosis pilar, pápulas queratósicas foliculares localizadas en cara lateral de brazos, presentes también en cara lateral de muslos, y glúteos.



Figura 11. Liquen espinuloso, pápulas y micropápulas hipopigmentadas en tronco, frecuentes en pacientes de raza negra.

La pitiriasis alba, es un proceso muy común en paciente atópicos. Se caracteriza por la presencia de máculas hipopigmentadas asintomáticas, ocasionalmente con descamación fina superficial. Las lesiones tienen un tamaño variable y se suelen localizar en la cara (fig. 12), cuello, tronco superior y porción proximal de las extremidades. Son más evidentes en pacientes con fototipos de piel oscuros. Se debe plantear el diagnóstico diferencial con vitiligo, tiña corporis, pitiriasis versicolor, manchas blancas de la esclerosis tuberosa, nevus hipopigmentados, micosis fungoide hipopigmentada, lepra y sarcoidosis. La decisión de realizar tratamiento dependerá de la extensión o severi-



Figura 12. Pitiriasis alba, parches hipopigmentados con descamación fina superficial, localizados en cara. También se pueden presentar en cuello, tronco y porción proximal de las extremidades, más evidentes en fototipos oscuros de piel.



Figura 13. Dermatitis numular, placas redondas bien delimitadas compuestas por pápulas y vesículas, localizadas en superficies extensoras de las extremidades o en áreas de piel seca. Ocasionalmente se observan en cara y tronco.

dad. En caso de hacerlo se puede utilizar inhibidor de la calcineurina o un corticoide tópico suave durante 1 a 2 semanas, seguido de emolientes y fotoprotección. Al igual que sucede con la hipopigmentación postinflamatoria, la normalización del pigmento puede tardar varios meses⁸.

La dermatitis numular, como su nombre lo indica, consiste en placas redondas, discoides en forma de moneda. Son lesiones intensamente pruriginosas, de bordes bien delimitados que miden más de 1 cm de diámetro, a menudo con micropapulas o vesículas en la superficie y localizadas en las superficies extensoras de las manos, brazos y piernas (fig. 13), o en áreas de piel



Figura 14. *Dermatitis friccional liquenoide: erupción liquenoide, compuesta por micropápulas de 1 a 2 mm, localizadas en áreas de fricción, particularmente codos, rodillas y dorso de las manos.*

seca. Ocasionalmente se pueden ver en cara y tronco. La infección secundaria por estafilococos es frecuente, y se manifiesta por costras y exudados. El diagnóstico diferencial incluye la psoriasis, micosis superficiales por dermatofitos y dermatitis alérgica de contacto⁴. El tratamiento se realiza con corticoides tópicos clase II-IV, preferiblemente en ungüento y en casos recalcitrantes en oclusión. En caso de sobreinfección estafilocócica, será necesario la administración de antibióticos sistémicos.

La dermatitis friccional liquenoide, también llamada erupción friccional liquenoide o dermatitis pápular juvenil, es una dermatosis recurrente, caracterizada por pápulas agrupadas de 1 a 2 mm, de aspecto liquenoide, localizadas en áreas de fricción, especialmente codos, rodillas y dorso de las manos (fig. 14). La sintomatología es variable, pudiendo ser asintomática o acompañarse de un prurito intenso. Es más frecuente en niños, entre los 4 y 12 años de edad y durante los meses de primavera y verano. Aproximadamente la mitad de los pacientes con dermatitis friccional tienen DA, rinitis alérgica o asma. El diagnóstico diferencial incluye la psoriasis, molusco contagioso, verrugas planas, liquen nitidus y síndrome de Gianotti-Crosti. El tratamiento consiste en la aplicación corticoides tópicos y emolientes, especialmente cuando hay prurito⁹.

El eccema dishidrótico (pomfolix), es una erupción ecematoso aguda recurrente o crónica, de etiología desconocida. Se caracteriza por lesiones inflamatorias, que varían desde pequeñas vesículas hasta ampollas firmes, localizadas en palmas, plantas y superficie lateral de los dedos (fig. 15). Tiene una distribución bilateral y simétrica. Se acompaña de hiperhidrosis, prurito y sensación de quemazón. El diagnóstico diferencial debe de realizarse con la dermatitis de contacto, micosis superficiales, psoriasis pustulosa y dermatosis plantar juvenil. El manejo se realiza con compresas húmedas, que van a ayudar a mejorar la vesículas, y la aplicación de corticoides tópicos de potencia alta o moderada alternando con tacrolimus 0,1% pomada. A pesar de no ser una enfermedad de las glándulas eccrinas, la disminución de la hiperhidrosis con cloruro de aluminio al 12 o 20%, puede ayudar a controlar los síntomas¹⁰.

La dermatosis plantar juvenil, o *dermatitis plantaris sicca*, representa una forma de dermatitis irritativa friccional muy común en la infancia localizada en la almohadilla plantar anterior y dedos de los pies, respetando los espacios interdigitales (fig. 16): suele verse asociado a hiperhidrosis. Se manifiesta como un eritema simétrico con descamación o formación de



Figura 15. *Eccema dishidrótico, vesículas pequeñas firmes localizadas en plantas de los pies.*



Figura 16. *Dermatitis plantar juvenil, localizada en plantas y dedos de los pies, respetando característicamente los espacios interdigitales.*

fisuras superficiales. El aspecto se ha comparado con el de una piel barnizada. Es más frecuente en los meses de invierno o verano. En ocasiones se observa también en la palmas de las manos. El diagnóstico diferencial incluye la tiña pedis, psoriasis palmoplantar, pitiriasis rubra pilaris y dermatitis de contacto al zapato. El tratamiento consiste en el control de hiperhidrosis, utilizar calcetines de algodón, evitar en lo posible calzado muy oclusivo aplicar emolientes durante la noche y en casos más severos, corticoides tópicos de potencia moderada. En caso de de sobreinfección de las fisuras, puede ser necesario el uso antibióticos tópicos o sistémicos¹¹.

III. INFECCIONES ASOCIADAS

Las infecciones secundarias son la complicación más frecuente del paciente atópico. Éste no solo tiene una mayor susceptibilidad infecciones cutáneas por bacterias, virus y hongos, sino que además tiene una mayor tendencia a desarrollar cuadros clínicos infecciosos graves, invasivos y potencialmente mortales, como el eccema herpético.

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de esta mayor susceptibilidad a infecciones incluye el defecto de la barrera cutánea que presentan los pacientes atópicos¹³, la alteración de la respuesta inmune cutánea¹⁴, y la disminución de los péptidos antimicrobianos, principalmente la B-defen-



Figura 17. Sobreinfección bacteriana de los eccemas, caracterizado por costras y exudados, con incremento del eritema en áreas con dermatitis.



Figura 18. Molusco contagioso, pápulas umbilicadas de tamaño variable diseminadas, muy numerosos en los pacientes atópicos.

sina y las catalecidinas. Recientemente también se ha descrito en paciente atópicos una disminución de esfingosina, lípido cutáneo con actividad anti *Staphylococcus aureus*, y de la dermicidina, péptido antimicrobiano producido en las glándulas sudoríparas^{15,16}. Estos fenómenos que por separado no parecen tener mayor significado clínico, al estar todos presentes serían responsables de la susceptibilidad aumentada de los pacientes atópicos a presentar infecciones cutáneas.

Las complicaciones infecciosas por bacterias, comprenden casi en su totalidad sobreinfección por *S. aureus* y ocasionalmente por *S. pyogenes*. Se manifiestan por un incremento en el eritema y la presencia de exudados y costras, sobre lesiones preexistentes, sobretudo en las zonas de rascado (fig. 17). La piel de los pacientes atópicos, está colonizada por *S. aureus* tanto en las áreas de piel afecta como no afecta. Así es posible aislar *S. aureus* en del 76% de la piel sana y en el 90% de la piel afecta de los atópicos mientras que en los pacientes no atópicos estas cifras disminuyen al 5% y 20% respectivamente¹². Este hecho explicaría los beneficios de los baños con hipodorito sódico y/o jabones antisépticos para el manejo de los pacientes con DA e historia de infecciones cutáneas recurrentes. El tratamiento antibiótico, tópico o sistémico, según la extensión clínica de la infección, puede ayudar a prevenir la diseminación sistémica de la infección y a disminuir la severidad de los brotes de DA, permitiendo un mejor control de la enfermedad¹⁷.

La susceptibilidad a infecciones virales, principalmente por Poxvirus y virus Herpes simple, también se explica en los pacientes atópicos por la deficiencia relativa de producción de citocinas Th1 y función citotóxica de células T¹⁸. Ello junto a la disminución de péptidos antimicrobianos, determina que estas infecciones tengan la tendencia de comportarse clínicamente de forma recurrente y diseminada.

La infección por molusco contagioso, es habitual en la infancia, pero tiende a ser mucho más frecuente y extensa en atópicos. Se presenta, como numerosas pápulas umbilicadas de tamaño variable diseminadas, localizadas principalmente en tronco, axilas, fosas poplíteas y antecubitales, y región inguinal, con tendencia a ser más numerosas en las zonas de dermatitis activa. Se acompaña de enrojecimiento y de prurito (fig. 18). En pacientes atópicos es aconsejable realizar tratamiento de lo molluscum porque tiene mayor tendencia a diseminarse, suelen desarrollar una *dermatitis del molusco* (dermatitis perilesional) y pueden ser un factor desencadenante de los brotes de dermatitis atópica.

El eccema herpético (o erupción variceliforme de Kaposi), consiste en la erupción abrupta, severa y diseminada por infección del virus del herpes simple, principalmente tipo 1. Recientemente se ha descrito serología positiva para VHS-1 en 91% de los pacientes con DA y eccema herpético¹⁹. Esta entidad se observa más frecuentemente en pacientes con DA severa, de inicio temprano, con antecedentes de otras enfermedades atópicas y mayor polaridad hacia respuesta inmune Th2, determinado por los niveles elevados de TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*), IgE y eosinófilos, y mayor sensibilización a alérgenos comunes, además de múltiples alergias alimentarias y mayor tendencia a otras infecciones cutáneas²⁰. El cuadro clínico del eccema herpético se caracteriza por un inicio súbito de fiebre, malestar general, y aparición de una erupción monomorfa compuesta por vesículas y erosiones, localizadas en cabeza, cuello y tronco (fig. 19), pero siendo más prominentes en las áreas de dermatitis activa. Las complicaciones más frecuentes son la queratoconjuntivitis, sobreinfección bacteriana secundaria, alteraciones hidroelectrolíticas y la viremia. Se trata de una verdadera urgencia, requiriendo en muchas ocasiones de admisión hospitalaria para tratamiento antiviral sistémico, monitorización del balance hidroelectrolítico, antibióticos sistémicos, y control del dolor.

Estas características de susceptibilidad de los pacientes atópicos también son extrapolables al virus de la viruela. Así,



Figura 19. Eccema herpético, erupción monomorfa compuesta por vesículas y erosiones difusas.

cuando hace años se vacunaba contra la viruela (virus vaccinia) los pacientes atópicos tenían el riesgo de presentar eccema *vaccinatum*¹⁹. Este consistía en la aparición diseminada de pápulas y vesículas umbilicadas confluyentes con riesgo de sobreinfección bacteriana, shock y en algunos casos muerte, especialmente en casos no diagnosticados y manejados en forma temprana.

En cuanto a las infecciones por hongos, las más frecuentes son las especies de *Malassezia*. Existen estudios en los que mediante PCR demuestran colonización por este hongo en el 78% de los individuos sanos y el 100% de los pacientes atópicos siendo el riesgo de colonización en la cabeza y el cuello de 7 a 10 veces superior que en el tronco y las²¹. La presencia de *Malassezia* se asocia con DA recalcitrante en cabeza y cuello en adolescentes. El mecanismo etiopatogénico no es bien conocido pero podría ser debido al estímulo de la inflamación vía inmunidad celular y de la autoinmunidad mediada por inmunoglobulina E (IgE)²². Estos paciente podrían beneficiarse de tratamiento antimicótico²³.

IV. CONSIDERACIONES DE LA PIEL, CUIDADOS GENERALES

Los pilares del tratamiento de la DA consisten en evitar irritantes y los desencadenantes conocidos, reparar y mantener la barrera cutánea, detener el ciclo de prurito-rascado y reducir la inflamación²⁴. El tratamiento de los brotes de dermatitis atópica se revisan en otro capítulo de esta monografía. Por ello vamos a insistir aquí en los cuidados generales de la piel, como coadyuvantes esenciales en el tratamiento de la DA.

El cuidado diario de la piel se inicia con la recomendación del baño diario. Durante muchos años se ha debatido la frecuencia con la que se debe bañar a un niño atópico. Según la experiencia y preferencia de los autores el baño debe realizarse diariamente como medio para aumentar la penetración de las cremas tratantes que se aplican posteriormente así como de las hidratantes; como medida de relajación para el niño atópico; para la limpieza de exudados y costras; y la disminución de la colonización bacteriana. El baño debe realizarse en unas condiciones determinadas: agua no muy caliente (32-35° C); con aceites de baño, sustitutos de jabón o jabones suaves de Ph adecuado; y sin utilizar esponja. En pacientes atópicos con sobreinfecciones bacterianas frecuentes se recomienda realizar baños con lejía (1/2-1 vaso de agua diluido en una bañera)¹².

Después del baño, con la piel todavía húmeda, es imprescindible aplicar emolientes, dado que se facilita la absorción e hidratación²⁴. La recomendación de que emoliente usar, varía según cada paciente y experiencia del dermatólogo o pediatra. Cuanto más graso sea el emoliente más efectivo será en su función de disminuir la pérdida transepidérmica de agua. Actualmente existen emolientes menos grasos con ceramidas o glicerol, aprobados como agentes reparadores de la barrera cutánea. La elección de uno u otro emoliente dependerá de muchos factores como son la preferencia del propio paciente y el balance costo-beneficio²⁵.

En cuanto a las recomendaciones sobre el uso de prendas de algodón, que es válida en los lactantes, puede ser más difícil en niños mas mayores. La mejor recomendación es la prueba de ensayo-error, así evitamos imposiciones y tendremos en cuenta las preferencias del propio paciente. Esta última recomendación es también aplicable a la actividad deportiva, el calzado utilizado, el uso o desuso de aire acondicionado y calefacción, entre otras múltiples situaciones de la vida cotidiana a las que nuestro paciente y su familia se deben enfrentar.

V. EL PAPEL DE LA EDUCACIÓN EN DERMATITIS ATÓPICA

Otro pilar fundamental en el tratamiento de la DA es la intervención educativa. Esta debe ser dirigida a los profesionales de la salud, pacientes, familiares e incluso profesores y personas involucradas en el manejo del paciente atópico. El objetivo de esta base terapéutica, según la recomendación de PRACTALL (Practical allergy report) es conseguir que el paciente con dermatitis atópica, sobretudo los niños y sus familias, tengan las herramientas necesarias para controlar ellos mismos su enfermedad; sean conscientes de los factores desencadenantes de los brotes; conozcan los diferentes productos emolientes y de baño existentes en el mercado; sean capaces de manejar los esquemas de tratamiento tópicos según la presentación clínica conociendo las diferentes potencias de corticoides e inhibidores de la calcineurina; como realizar baños de lejía; como realizar compresas húmedas; sean capaces de mantener las actividades diarias normales según la edad; les permita entender que la DA es una enfermedad que aunque no pueda "curarse" puede tener buen control; y fomenten la creación de grupos de apoyo o soporte²⁶. La manera de impartir estos contenidos educativos puede ser muy variada, desde conferencias, libros, revistas, folletos, películas, paginas en internet, o la creación de escuelas de atopia²⁷.

De todos los medios, el desarrollo de escuelas de atopia, que consiste en grupos multidisciplinarios organizados por grupos según la edad²⁸, es uno de los más recomendados actualmente. Hay estudios que demuestran que las escuelas de atopia aumentan la calidad de vida de los niños con DA y sus familias, incrementan el conocimiento de la enfermedad y fomentan una mayor adherencia al tratamiento^{29,30}.

VI. CALIDAD DE VIDA Y DERMATITIS ATÓPICA

La mayoría de patrones de conducta y sueño en los seres humanos se establecen durante los primeros 5 años de vida. Estos son elementos esenciales que determinaran el comportamiento y las relaciones sociales en la vida adulta². Por ello aun cuando a los 3 años las lesiones de DA han desaparecido en el 43% de los pacientes, en los niños que han sufrido DA moderada o severa puede persistir un retraso en el desarrollo social.

Los niños con dermatitis atópica pueden presentar diversas alteraciones del comportamiento que varían según la edad. En los niños menores puede observarse irritabilidad y llanto fácil secundarios al prurito. En niños más mayores se pueden ver manifestaciones extremas como aislamiento, frustración y temor, en especial en casos severos. Una característica frecuentemente observada en el niño atópico es la hiperactividad con déficit de atención (DAH), la cual puede desencadenar problemas disciplinarios en el colegio, y que sumado a las limitaciones para hacer actividades físicas, puede desencadenar problemas de relación con los compañeros y profesores, con el consiguiente aislamiento social y ansiedad³¹.

La dificultad para conciliar el sueño, despertar múltiple y reducción en la eficacia del sueño, tienen mayor incidencia en los niños con dermatitis atópica. Estos pacientes tienen por ello dificultad para despertarse, cansancio durante el día e irritabilidad, incremento de DAH y bajo rendimiento escolar³². En un intento de solventar estos problemas de sueño, los padres a menudo optan por dormir con su hijo atópico bien sea en la misma cama o en la misma habitación, por lo que por lo menos uno de los padres tenga también una disminución en las horas de sueño. Esta reducción del sueño en los padres sumado a la afectación

emocional, física, social y económica, debido a pérdida de días laborales, pérdida de salario por interrupción laboral, medicamentos costosos y gastos adicionales por adquisición de ropa y comida especial, se traduce en disminución de la calidad de vida de los padres y los demás miembros de la familia³³.

El deterioro de la calidad de vida de los atópicos y sus familias está directamente relacionado con el grado de severidad de la enfermedad, disminuyendo a medida que las lesiones se hacen más leves y los rebrotes menos frecuentes³¹. La calidad de vida de estos paciente y sus familias puede mejorar si se aumenta la sensación de apoyo mediante una buena relación médico-paciente y un programa educativo³⁴.

En conclusión presentamos las consideraciones en la población pediátrica en relación a la dermatitis atópica, enfermedad crónica de origen multifactorial, que inicia desde muy temprana edad, con un espectro clínico de presentación variable y que esta asociada distintas entidades clínicas, resaltando lo importante de una mayor comprensión por parte de los profesionales de salud debido al alto impacto en la calidad de vida del paciente y su familia.

REFERENCIAS

- Kiken DA, Silverberg NB. Atopic dermatitis in children, part 1: epidemiology, clinical features, and complications. *Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner* 2006; 78: 241-7.
- Chamlin SL, Chren MM. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2010; 30: 281-8.
- Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *The British Journal of Dermatology* 2008; 158: 754-65.
- Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; 58: 68-73.
- Gelmetti C. Extracutaneous manifestations of atopic dermatitis. *Pediatric dermatology* 1992; 9: 380-2.
- Hwang S, Schwartz RA. Keratosis pilaris: a common follicular hyperkeratosis. *Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner* 2008; 82: 177-80.
- Friedman SJ. Lichen spinulosus. Clinicopathologic review of thirty-five cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 22 (2 Pt 1): 261-4.
- In SI, Yi SW, Kang HY, Lee ES, Sohn S, Kim YC. Clinical and histopathological characteristics of pityriasis alba. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009; 34: 591-7.
- Serna MJ, Espana A, Idoate MA, Quintanilla E. Lichenoid papular eruption in a child. Frictional lichenoid dermatitis of childhood (FLDC). *Archives of Dermatology* 1994; 130: 106-7, 9-10.
- Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatologic Clinics* 2009; 27: 337-53.
- Shibley DR, Kennedy CT. Juvenile plantar dermatosis responding to topical tacrolimus ointment. *Clinical and Experimental Dermatology* 2006; 31: 453-4.
- Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; 123: e808-14.
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology* 2008; 17 (12): 1063-72.
- Ong PY, Leung DY. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2010; 30: 309-21.
- Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *The Journal of Experimental Medicine* 2007; 204 (2): 253-8.
- De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *The Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 14-30.
- Breuer K, S HA, Kapp A, Werfel T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *The British Journal of Dermatology* 2002; 147: 55-61.
- Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124: 507-13, 13 e1-7.
- Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124: 260-9, 9 e1-7.
- Peng WM, Jenneck C, Bussmann C, Bogdanow M, Hart J, Leung DY et al. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum. *The Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127: 1261-3.
- Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, Tsuboi R, Nishikawa A. Quantitative analysis of cutaneous malassezia in atopic dermatitis patients using real-time PCR. *Microbiology and Immunology* 2006; 50: 549-52.
- Lange L, Alter N, Keller T, Rietschel E. Sensitization to Malassezia in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy* 2008; 63: 486-7.
- Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009; 60: 125-36.
- Kiken DA, Silverberg NB. Atopic dermatitis in children, part 2: treatment options. *Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner* 2006; 78: 401-6.
- Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 2011; 10: 531-7.
- Nicol NH, Ersser SJ. The role of the nurse educator in managing atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2010; 30: 369-83.
- Evers AW, Duller P, de Jong EM, Otero ME, Verhaak CM, van der Valk PG et al. Effectiveness of a multidisciplinary itch-coping training programme in adults with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerologica* 2009; 89: 57-63.
- Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 933-8.
- Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an educational intervention. *Pediatric Dermatology* 2006; 23: 428-36.
- Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Lob-Corzilius T, Ring J et al. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents-a multicenter, randomized controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research* 2010; 68: 353-8.
- Al Shobaili HA. The impact of childhood atopic dermatitis on the patients' family. *Pediatric Dermatology* 2010; 27: 618-23.
- Dahl RE, Bernhisel-Broadbent J, Scanlon-Holdford S, Sampson HA, Lupo M. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1995; 149: 856-60.
- Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2005; 159: 745-50.
- Torrelo A, Ortiz J, Alomar A, Ros S, Prieto M, Cuervo J. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *European Journal of Dermatology: EJD* 2012.

Tratamiento de la dermatitis atópica

AGUSTÍN ALOMAR¹, ALBA CATALÁ², JORGE L. SPERTINO²

¹PROFESSOR OF DERMATOLOGY, UNIVERSITAT AUTONOMA BARCELONA, INSTITUT UNIVERSITARI DEXEUS, BARCELONA.

²SERVICIO DE DERMATOLOGÍA, HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, BARCELONA.

Resumen: Los corticoides tópicos y los inhibidores de la calcineurina constituyen la base del tratamiento anti-inflamatorio tópico en la dermatitis atópica. Recientemente se han publicado estudios que permiten optimizar la eficacia terapéutica del tratamiento tópico con estos agentes, haciendo recomendable la aplicación única diaria de corticoesteroides y el tratamiento intermitente con corticoides de potencia alta o inhibidores de la calcineurina, o bien hacer un abordaje proactivo de la enfermedad por medio de una terapia de mantenimiento, para prevenir las reactivaciones, con un excelente perfil de seguridad. La piel de los pacientes con dermatitis atópica se coloniza en la mayoría de los casos con *Staphylococcus aureus*, que junto con *Candida* y *Malassezia* pueden actuar como superantígenos en la patogenia de la enfermedad, y la eliminación de estos gérmenes puede contribuir al tratamiento de la dermatitis atópica. Los antihistamínicos orales, incluso los no sedantes, pueden contribuir a disminuir el prurito, pero no hay estudios controlados que muestren la eficacia de los antihistamínicos en la actividad inflamatoria en la dermatitis atópica. Existen evidencias de que la fototerapia, en especial con UVB de banda ancha o banda estrecha, representa una opción terapéutica para la dermatitis atópica severa. El tratamiento sistémico se basa en el empleo de corticoides orales durante períodos breves; en casos graves de dermatitis atópica del adulto está aprobada la ciclosporina, y constituye alternativas válidas de tratamiento inmunosupresor la azatioprina, el metotrexato o el mofetil micofenolato, que pueden emplearse asimismo en casos seleccionados en pacientes pediátricos. Dentro de los tratamientos biológicos, omalizumab puede ser útil en algunos casos de dermatitis atópica grave refractaria al tratamiento sistémico convencional. En esta revisión no se incluyen las restricciones dietéticas, el tratamiento preventivo con probióticos o las pautas de inmunización contra alérgenos específicos, por su carácter restringido a casos especiales o por ser todavía objeto de controversia, sin que se haya demostrado la eficacia de estas intervenciones.

Palabras clave: Dermatitis atópica. Tratamiento. Corticoesteroides. Antihistamínicos. Antibióticos. Tacrolimus. Pimecrolimus. Ciclosporina. Metotrexato. Azatioprina. Mofetil micofenolato. Omalizumab.

Monogr Dermatol 2012; 25: 174-182

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5030

TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

Abstract: Topical corticosteroids and calcineurin inhibitors form the basis of anti-inflammatory topical atopic dermatitis. Recently published studies provide means to optimize the therapeutic efficacy of these agents: single daily application of corticosteroids is recommended and intermittent treatment with corticosteroids or high power calcineurin inhibitors have proved useful for flare prevention, with an excellent safety profile. The skin of patients with atopic dermatitis is colonized in most cases with *Staphylococcus aureus*, which together with *Candida* and *Malassezia* can act as superantigens in the immunopathogenesis of the disease, and elimination of these germs can contribute to the treatment of atopic dermatitis. Oral antihistamines, even non-sedative, can contribute to reduce pruritus, but no controlled studies have demonstrated the efficacy of antihistamines decreasing the inflammatory activity in atopic dermatitis. There is evidence that phototherapy, especially with broadband or

narrowband UVB, represents a therapeutic option for severe atopic dermatitis. Systemic treatment is based on the use of oral steroids for short periods, whereas the approved option in severe cases of atopic dermatitis in adults is cyclosporine; valid alternatives as immunosuppressant therapy are azathioprine, methotrexate or mycophenolate mofetil, which can also be used in selected cases in pediatric patients. As regards biological treatment, omalizumab may be useful in some cases of severe atopic dermatitis refractory to conventional systemic therapy.

Key words: Atopic dermatitis. Treatment. Corticosteroids. Antihistamines. Antibiotics. Tacrolimus. Pimecrolimus. Cyclosporin. Methotrexate. Azathioprine. Mycophenolate mofetil. Omalizumab.

Monogr Dermatol 2012; 25: 174-182

DOI:10.4463/MD.2012.25.3.5030

Tabla I. Claves para el tratamiento de la dermatitis atópica en la práctica diaria

Recomendaciones

Grado de evidencia	Referencias
Los emolientes son el pilar de la terapia de mantenimiento para la dermatitis atópica	B 1,2,60
Los corticosteroides tópicos deben ser tratamientos de primera línea para pacientes con dermatitis atópica brote	A 1,3,60
Los antihistamínicos sedantes están indicados para el tratamiento de la dermatitis atópica cuando los pacientes tienen trastornos del sueño o síntomas de alergia concomitante	A 2,4
Los antibióticos deben indicarse ante la mínima presencia de infección aguda asociada con la dermatitis atópica	A 3
Los inhibidores tópicos de la calcineurina deben considerarse tratamientos de primera línea de tratamiento para la dermatitis atópica, durante los brotes y también en el mantenimiento	A 5

A = Consistente, evidencia científica de alta calidad.

B = Inconsistente o evidencia científica de calidad limitada.

C = Consenso, evidencia debida a la opinión de expertos, series de casos o a la práctica habitual.

I. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Defectos en el sistema inmune innato cutáneo podrían explicar la alta tasa de colonización por *Staphylococcus aureus* (S. aureus) en pacientes con DA^{6,7}. Hay evidencia de que existe una asociación entre exotoxinas del S. aureus y exacerbaciones de la enfermedad^{8,9,10}. Se ha visto que la densidad de colonización por esta bacteria en pacientes con dermatitis atópica (DA) se correlaciona significativamente con la severidad clínica¹¹, y que pacientes con DA severa pueden mejorar con tratamiento anti-estafilococo vía oral¹².

El tratamiento del eccema con agentes antiinflamatorios disminuye la colonización por S. aureus. Esto condujo al concepto clínico de que los pacientes colonizados podrían beneficiarse con la combinación de corticoides y antimicrobianos, en la mayoría de los casos usando antisépticos tópicos como triclosán o clorhexidina^{13,14}. Sumado a esto se ha visto que los baños con hipoclorito sódico diluido asociado al uso intermitente de mupirocina intranasal disminuye la severidad de la DA en pacientes con signos de infección bacteriana secundaria¹⁵. Sin embargo, no existe aun evidencia formal sobre los efectos beneficiosos de antisépticos tópicos proporcionada por estudios prospectivos. Una revisión reciente de Cochrane de DA no encontró ningún beneficio con el uso de jabones antibacterianos (1 ensayo, 50 participantes) ni de aditivos antibacterianos para el baño (2 ensayos, 41 participantes) ni de antibióticos/antisépticos tópicos (4 estudios, 95 participantes)¹⁶.

El uso de antibióticos en DA esta indicado en la sobreinfección de las lesiones y la presencia de *Streptococo beta hemolítico*^{17,18}.

Se ha visto que el S. aureus puede jugar un rol importante como factor agravante del eccema en adultos con DA y que el tratamiento antibiótico puede proporcionar una mejoría significativa del SCORAD en pacientes colonizados¹⁹.

Los antibióticos tópicos no deben usarse durante periodos prolongados en el tratamiento de la DA debido a que aumenta el riesgo de resistencia bacteriana^{20,21}.

Sobreinfecciones por levaduras, dermatofitos o streptococos también se han implicado como factores desencadenantes de brotes en pacientes con DA²². Un eritema intenso en pliegues de niños con un brote de DA puede justificar la búsqueda de una infección cutánea por Streptococo beta hemolítico.

Para la variante "cabeza y cuello" de DA, que a menudo se asocia a superinfección por *Malassezia sympodialis*, se ha propuesto el uso de antifúngicos²³, sobretudo en adultos. El tratamiento de 4 semanas con Ketoconazol sistémico²⁴ y la ciclopiroxolamina tópica²⁵ han mostrado mejorar significativamente el eccema con respecto a placebo, en pacientes con Dermatitis de cabeza-cuello y hombros. Recientemente se han propuesto otros derivados imidazolicos (fluconazol e itraconazol) en lugar de ketoconazol, debido a un mejor tasa beneficios: efectos adversos.

II. ANTIHISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos se utilizan frecuentemente en un intento por aliviar el prurito en pacientes con DA. Sin embargo

Tabla II. Cantidad apropiada de corticoides tópicos para el tratamiento de la dermatitis atópica^{41,42}

Región anatómica	Cantidad de corticoides requerido (g)		
	Lactantes	Niños	Adultos
Cara y cuello	10	15	30
Mano	5	7,5	15
Brazo	10	15	30
Pierna	20	30	60
Cuerpo	100	150	300

Nota: Estas cantidades representan la cantidad de crema requerida para un tratamiento de 10 días con aplicaciones 2 veces/día.

pocos ensayos clínicos randomizados y controlados se han realizado a este respecto y la mayoría ha mostrado un leve alivio del prurito²⁶. Los antihistamínicos de primera generación como la hidroxicina pueden proporcionar un mejor descanso en las exacerbaciones. Los nuevos anti-histamínicos no sedantes, como la loratadina, cetirizina y fexofenadina han demostrado proporcionar una disminución leve del prurito²⁷⁻²⁹. Se ha visto que la fexofenadina a dosis de 60 mg dos veces al día tiene un efecto antiprurítico significativo aunque clínicamente discreto²⁹. Dosis altas de cetirizina (40 mg/día) han mostrado un efecto significativo sobre el prurito pero se debería principalmente a sedación²⁷. Diepgen et al. reportaron que la cetirizina permitía ahorrar corticoides en niños con DA severa³⁰. Murata et al. compararon antihistamínicos sedantes con no sedantes en pacientes con dermatosis pruriginosas, incluyendo DA y no encontraron diferencias significativas en el alivio del prurito pero solo los antihistamínicos no sedantes redujeron significativamente los efectos negativos de la DA sobre la productividad laboral y sobre las actividades de la vida diaria³¹. En general, los antihistamínicos son fármacos seguros, incluso en largos periodos de

tiempo³² y el mayor beneficio parece ser el alivio de los síntomas de las comorbilidades como asma, rino-conjuntivitis, dermatografismo y urticaria.

III. TERAPIA ANTI-INFLAMATORIA TÓPICA

III.1. Glucocorticosteroides

Los corticosteroides tópicos son efectivos en pacientes con dermatitis atópica, pero la terapia con estos agentes no deben sustituir el uso frecuente de emolientes.

Los glucocorticoides tópicos son la primera línea de tratamiento antiinflamatorio³³⁻³⁵ durante los brotes. Los corticoides potentes y muy potentes (grupos III y IV) son los que teóricamente tienen más probabilidad de producir depresión de la función adrenal pero como restituyen la barrera cutánea más rápido, sus efectos sistémicos desaparecen antes³⁶. El prurito es el síntoma clave para evaluar la respuesta al tratamiento y hasta que no desaparezca no debería bajar la pauta de corticoides. La disminución de la dosis debe ser gradual para evitar un efecto rebote, esto se puede llevar a cabo utilizando un corticoide menos potente o disminuyendo la frecuencia de aplicación^{37,38}. No se debe intentar ahorrar corticoides en los brotes³⁹.

En estudios de 16 semanas de duración se ha demostrado que la aplicación de fluticasona dos veces a la semana, una vez estabilizada la enfermedad tras un tratamiento diario durante 4 semanas, reduce significativamente el riesgo de recaídas del eccema atópico en pacientes de edades comprendidas entre 12 y 65 años³⁵.

En un estudio que incluyó pacientes pediátricos con eccema severo, la eficacia y seguridad de pimecrolimus 1% (indicado en DA leve a moderada) combinado con fluticasona fueron similares a las de la fluticasona sola⁴⁰.

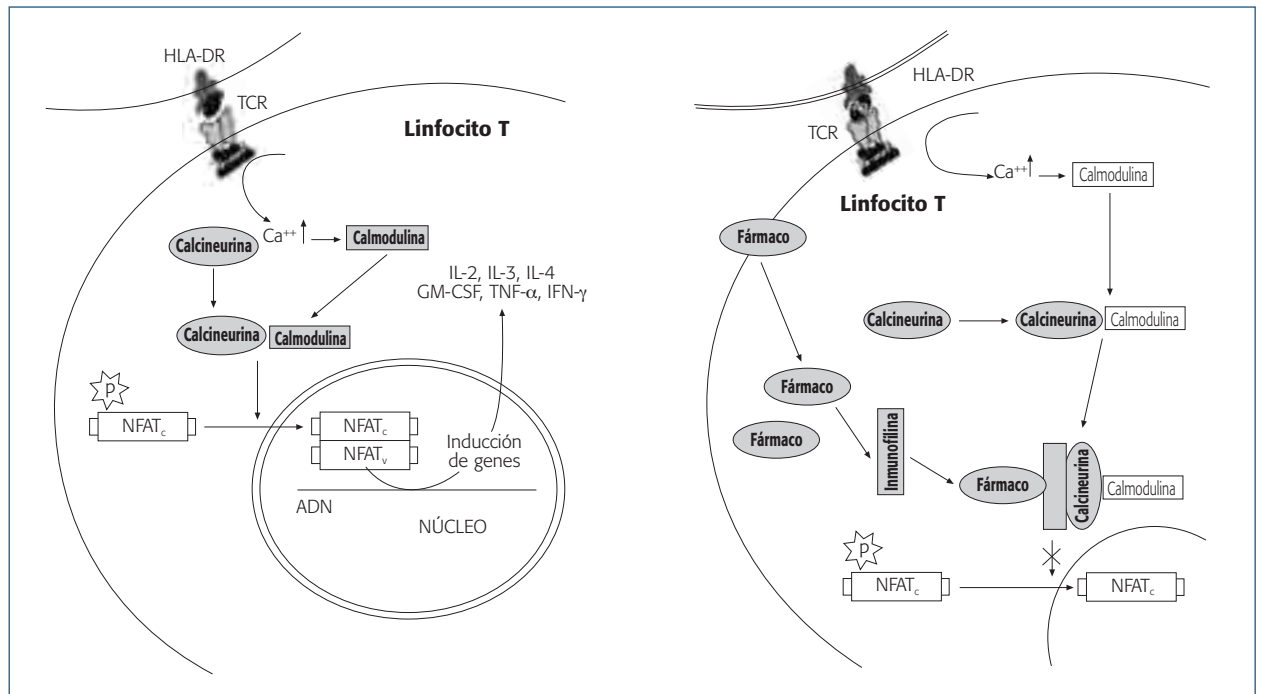


Figura 1. A) Mecanismo normal de estimulación de los linfocitos T a partir de la presentación de antígenos. B) La inhibición de la acción de la calcineurina por parte del inmunomodulador (tacrolimus o pimecrolimus) impide la defosforilación y el paso del factor activador citosólico al núcleo. Con ello algunos genes se mantienen reprimidos y finalmente no hay nueva síntesis de citocinas⁶⁵.

IV. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA TÓPICOS

Tanto tacrolimus como pimecrolimus han mostrado mayor eficacia frente a placebo en ensayos clínicos de pacientes con DA, tanto en terapia corta^{43,44} como largas^{45,46}. La terapia proactiva con tacrolimus ha mostrado ser segura y efectiva en la reducción del número de brotes y en la mejoría de la calidad de vida tanto en adultos como en niños^{47,48}, siendo el único fármaco aprobado para el tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica. La potencia anti-inflamatoria de tacrolimus al 0,1% sería similar a la de un corticoide de mediana actividad y mayor a la del pimecrolimus al 1%^{49,50}. Varios ensayos clínicos han demostrado que ambos inhibidores de la calcineurina tienen un perfil de seguridad similar en el tratamiento de la dermatitis atópica. El efecto adverso más frecuente es una sensación transitoria de calor o ardor en el sitio de aplicación, sobretodo durante los primeros días de tratamiento^{44,50}. Comienza alrededor de 5 minutos después de la aplicación y puede durar hasta 1 hora, pero la duración e intensidad típicamente disminuyen hasta practicante desaparecer tras una semana de aplicación⁵¹. Se han observado casos de eccema herpético y eccema asociado a infección por *Molluscum* durante el tratamiento con inhibidores de la calcineurina^{52,53}, pero esto no ocurre con mayor frecuencia que en los niños con DA que no reciben estos tratamientos⁵⁴⁻⁵⁶. En contraste con los corticoides, ninguno de los inhibidores tópicos de la calcineurina induce atrofia cutánea^{57,58}. Esto permite su uso durante largos períodos de tratamiento y su uso en áreas delicadas como parpados, región perioral, axilas e ingles. No se ha observado que aumente el riesgo de linfomas tras 6 años de seguimiento⁵⁹ ni fotocarcinogenicidad⁶⁰ pero como la administración continuada de ciclosporina por vía oral en pacientes con trasplante de órgano sólido se ha asociado a incremento del riesgo de fotocarcinogenicidad, se ha recomendado fotoprotección⁶¹.

Tacrolimus tópico al 0,03% aplicado 2 veces por semana tras la resolución del brote en las áreas previamente afectadas, es eficaz en el control hasta doce meses de la enfermedad en niños \geq de 2 años con dermatitis atópica moderada a grave que sufran 4 o más brotes al año⁶². En los estudios realizados a 1 año, casi la mitad de los pacientes no sufrió ningún brote durante ese periodo. La mediana del tiempo que tardaban en experimentar el siguiente brote en terapia proactiva con tacrolimus tópico frente al tratamiento reactivo de los brotes fue de 217 días frente a 36 días⁶³. En el caso de los adultos la incidencia de brotes en un año fue similar y el periodo libre de brotes fue 9 veces superior al resultante de tratar los brotes de forma reactiva⁶⁴. En adultos el tratamiento durante periodos largos con Tacrolimus al 0,1% parece ser más efectivo que el tratamiento reactivo con corticoides en el área del cuello y la cara. Ambos tratamientos disminuyen la IgE sérica cuando consiguen una buena respuesta⁶⁴.

V. FOTOTERAPIA

Como la mayoría de los pacientes afectados por dermatitis atópica mejoran durante la temporada de verano soleado⁶⁶, la radiación ultravioleta artificial se emplea con frecuencia en el tratamiento de la misma.

La fototerapia induce una serie de efectos biológicos que probablemente contribuyen a la mejoría de la dermatitis atópica. Los efectos antiinflamatorios de la fototerapia incluyen reducción de la movilidad de las células de Langerhans presentadoras de antígeno, inhibición de la actividad de los linfocitos T e inducción de la muerte celular programada de los linfocitos T activados⁶⁷. Además, la radiación UV tiene un efecto antimicrobiano que reduce la colonización de *S. aureus*⁶⁸.

Existen distintos equipos capaces de emitir espectros selectivos de radiaciones:

- UVB de banda ancha (UVB-BB = 280-315 nm).
- UVB de banda estrecha (nbUVB = pico: 311-313 nm).

La fototerapia suele formar parte de un complemento al resto de tratamientos y normalmente se usa como terapia de segunda línea en adultos con dermatitis atópica refractaria a tratamiento tópico. No debe aplicarse en niños menores de 12 años.

Por regla general, la fototerapia no está indicada en la fase aguda de la dermatitis atópica y no debe ser prescrito en los pacientes que sufren un empeoramiento de su dermatosis durante la exposición al sol.

En la práctica, la elección de un diferente tratamiento UV está limitada por la disponibilidad de los equipos de fototerapia y la posibilidad de desplazamiento de los pacientes.

En resumen, teniendo en cuenta la tolerancia individual, UVB de banda estrecha se ha indicado para las formas crónicas de la dermatitis atópica moderada⁶⁹.

Los esteroides tópicos y emolientes deben ser considerados al inicio de la fototerapia para reducir un posible brote, mientras que los inmunosupresores tópicos como tacrolimus y pimecrolimus deben ser evitados. También se puede combinar con la administración previa de medicamentos fotosensibilizantes (psoralenos): la denominada PUVA (fotoquimioterapia).

Mientras que los regímenes con UV de banda estrecha son generalmente bien tolerados (una sensación transitoria de calor se debe considerar normal), el PUVA tiene una serie de efectos secundarios, que pueden incluir náuseas, cefalea, fatiga, ardor en la piel, picazón y pigmentación irregular de la piel, así como un aumento del riesgo de cáncer de piel, por lo que la relación riesgo/beneficio de este tratamiento debe ser cuidadosamente ponderado. Los nuevos dispositivos de luz monocromática con excímero de 308 nm de luz monocromática amplían las opciones terapéuticas en pacientes con enfermedad localizada y resistente⁷⁰.

En conclusión, la fototerapia puede mejorar la clínica de la dermatitis atópica, disminuir la colonización bacteriana y reducir la necesidad de tratamientos tópicos anti-inflamatorios, pero los efectos beneficiosos pueden variar de persona a persona.

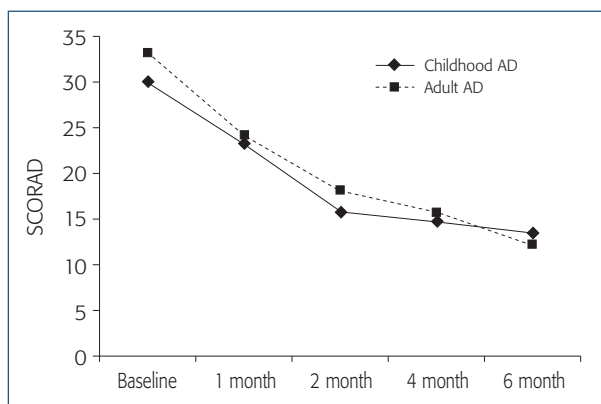


Figura 2. Cambios en la puntuación del SCORAD de acuerdo con los grupos de edad. La reducción en la puntuación del SCORAD tanto en los niños como en los adultos con dermatitis atópica tras 1 mes, 2 meses, 4 meses y 6 meses de tratamiento con ciclosporina fue estadísticamente significativo respecto a la puntuación basal ($p < 0,05$)⁷⁷.

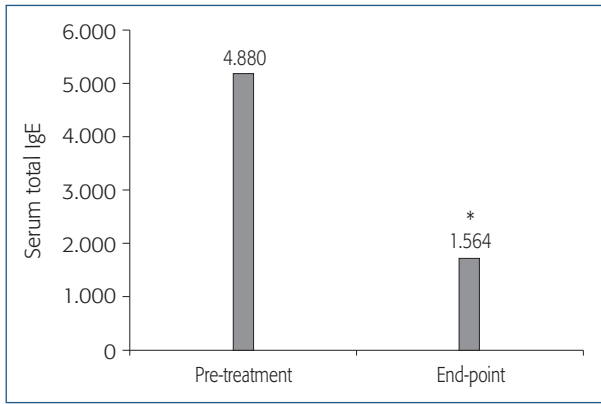


Figura 3. Cambios en los niveles séricos totales de IgE en los pacientes con dermatitis atópica tras 6 meses de tratamiento con ciclosporina. La IgE sérica se redujo significativamente después del tratamiento ($p < 0,05$)⁷⁷.

VI. TRATAMIENTO SISTÉMICO

El uso de tratamientos sistémicos está justificado cuando la intensidad del cuadro, la extensión de las lesiones o bien la afectación de la calidad de vida no puede ser mejorada únicamente con tratamientos tópicos.

VI.1. Esteroides sistémicos

Dado que a largo término el beneficio/riesgo de los corticoides sistémicos es desfavorable, su empleo vía oral o parenteral a dosis de 0,5-1 mg/kg/d está indicado solamente en episodios graves de inicio agudo o en exacerbaciones importantes

Tabla III. Resumen de los tratamientos más utilizados en la dermatitis atópica

Tópico	Sistémico	Otros
Agua de Burow	Antibióticos	Evitar alimentos relacionados con los brotes
Baños de avena	Antihistamínicos	Psicoterapia
Corticosteroides	Azatioprina	Medidas ambientales
Emolientes	Ciclosporina	UVB-BE/PUVA
Mupirocina	Corticosteroides	
Permanganato potásico	Inmunoterapia	
Pimecrolimus	Inmunoglobulinas endovenosas	
Sustitutos del jabón	Metotrexato	
Tacrolimus	Micofenolato Mofetilo	
Urea	Montelukast	
	Omalizumab	
	Zafirlukast	

UVB-BE = Radiación ultravioleta de banda estrecha.

PUVA = Psoralenos + Radiación ultravioleta.

de cuadros crónicos, y siempre en periodos cortos, con dosis ajustadas al peso y disminuyendo progresivamente la dosis una vez se hay conseguido estabilizar el cuadro⁷¹. Inicialmente se obtienen muy buenas respuestas pero presentan el inconveniente de que no se pueden mantener a largo plazo.

VI.2. Ciclosporina

En pacientes con dermatitis atópica severa se requiere una terapia sistémica que permita la mejora rápida y eficiente de los síntomas de la piel y prurito tanto en la exacerbación

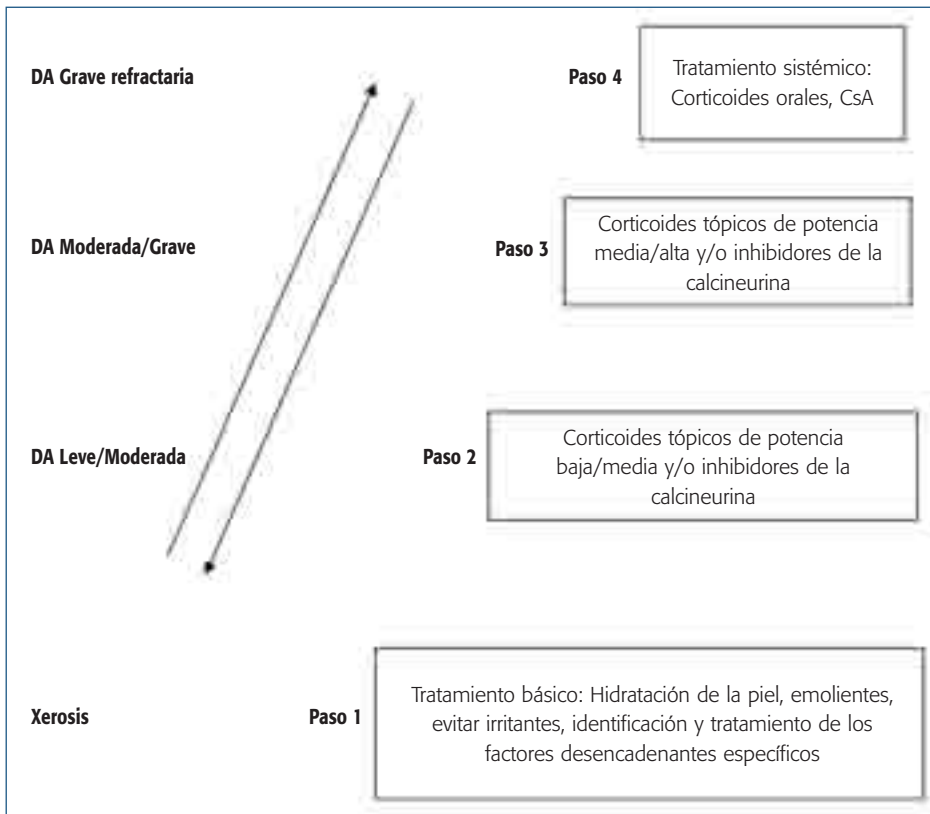


Figura 4. Esquema de la escala en el tratamiento de la dermatitis atópica⁸⁹.

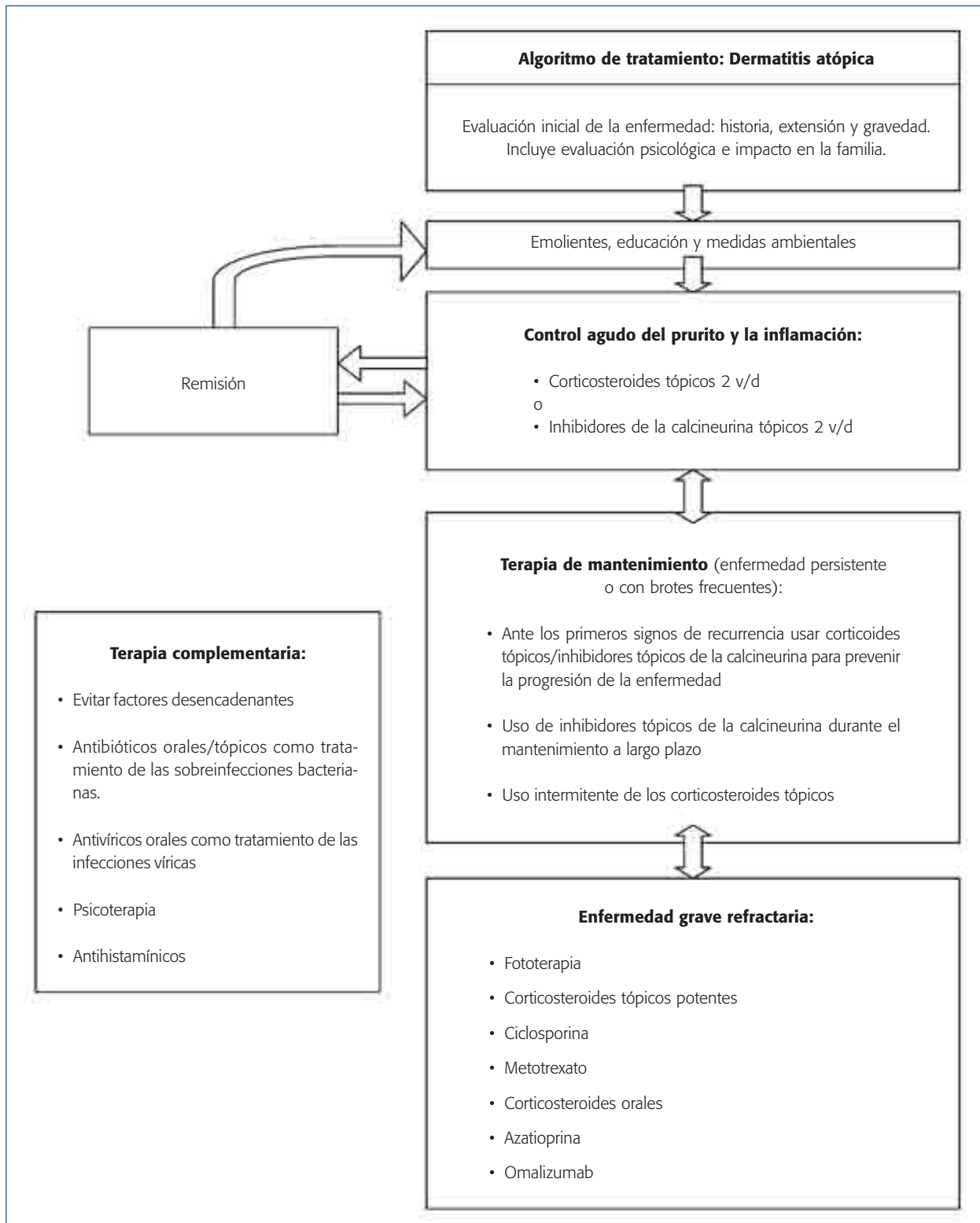


Figura 5. Algoritmo terapéutico de la dermatitis atópica.

aguda como en el control a largo plazo de la enfermedad crónica grave. Para estos casos la ciclosporina ha demostrado ser un fármaco muy eficaz tanto en la terapia a corto plazo como en la terapia de mantenimiento tanto en adultos como en niños.

Este inmunosupresor debería usarse en los casos crónicos de eczema atópico del adulto. Sin embargo, sus efectos secundarios limitan su uso en dermatitis atópica. La dosis inicial debería ser de 2,5-3,5 mg/kg/d y la dosis máxima 5 mg/kg/d, y recomienda dividir la dosis total en dos tomas⁷².

Cuando la eficacia clínica se haya conseguido, debería reducirse la dosis 0,5-1,0 mg/kg/d cada dos semanas⁷³. En caso de recidiva, la dosis deberá volver a aumentarse. La administración de ciclosporina como terapia a largo plazo para la atopía debe ser la excepción, debiendo recetarse solamente una vez consideradas otras opciones terapéuticas.

Como los efectos nefrotóxicos de la ciclopirina A son en su mayor parte irreversible, el tratamiento con ciclosporina A se debe discontinuar si se produce disfunción renal o hipertensión arterial. La hipertensión inducida por ciclosporina A puede tratarse con antagonistas del calcio, como el nifedipino. Los efectos adversos más frecuentes observados con la ciclosporina A durante periodos cortos son neurológicos (temblores, cefalea, parestesia e hiperestesia). La combinación de ciclosporina con terapia UV está absolutamente contraindicada, dado que aumenta la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma⁷⁴. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con trasplante de órganos que toman altas dosis de ciclosporina A, hay un riesgo más bajo de cáncer cutáneo no melanoma y muy bajo de linfoma.

En caso de dermatitis atópica en niños y adolescentes, la ciclosporina podría usarse fuera de indicación, siempre y cuando se realice una adecuada monitorización clínica y analítica, especialmente de la función renal⁷⁵. Dado que no existen estudios que hayan comprobado la seguridad de la vacunación durante el tratamiento con ciclosporina, se ha propuesto que debería suspenderse la terapia desde 2 semanas antes hasta 4-6 semanas después de la vacunación⁷⁶.

VI.3. Azatioprina

Estaría indicado su uso fuera de indicación en el caso de dermatitis atópica refractaria al tratamiento tópico en paciente a los que no se les puede administrar ciclosporina, ya sea porque es infecciosa o porque está contraindicada^{78,79}. Siempre se debe realizar un cribaje de la actividad de la enzima tiopurina metil transferasa antes de iniciar el tratamiento, así podremos adaptar la dosis administrada para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. El rango de dosis recomendado es de 1-3 mg/kg/d. Aunque no existen estudios clínicos prospectivos que avalen su uso en niños y adolescentes^{80,81}, series de casos demuestran que este fármaco puede ser muy útil en esta población.

VI.4. Mofetil micofenolato

Este inmunosupresor, aprobado como tratamiento en la profilaxis del rechazo de trasplantes y para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, puede usarse como uso compasivo para el tratamiento de la dermatitis atópica a dosis de 2 g/d, si la ciclosporina ha sido inefectiva o está contraindicada. La experiencia de este tratamiento es limitada (pacientes adultos, estudios abiertos no comparativos)^{82,83}. Este tratamiento debe ir acompañado de una correcta monitorización analítica (hemograma con fórmula leucocitaria, bioquímica con enzimas de función hepática y creatinina).

VI.5. Metotrexato

La experiencia en el tratamiento de la dermatitis atópica con Metotrexato (MTX) se limita a la edad adulta y a estudios abiertos no comparativos. Por lo que MTX debería usarse out

off label para el tratamiento de dermatitis atópica en adultos, si la ciclosporina está contraindicada o es inefectiva. La dosis inicial recomendada es de 10 mg/semana aumentando la dosis en 2,5 mg/semana hasta obtener una dosis clínicamente eficaz^{84,85}.

No existen datos sobre la seguridad del MTX en casos de dermatitis atópica, sin embargo, existe una amplia experiencia en otras enfermedades, siendo la toxicidad hepática y la teratogenicidad los efectos adversos más relevantes.

VI.6. Omalizumab

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE. Su mecanismo de acción se basa en la unión selectiva de IgE e inhibiendo de esta manera la cascada inflamatoria secundaria a la unión de IgE con el mastocito. Actualmente indicado para el tratamiento del asma alérgico grave persistente. La dosis habitual es de 75-375 mg cada 2 semanas vía subcutánea. Desde que en 2007 se publicó un caso de dermatitis atópica severa y niveles de IgE elevados resuelto con omalizumab⁸⁶, varias series de casos han concluido que el omalizumab^{87,88}, incluso a dosis bajas, podría ser útil en la dermatitis atópica severa y aconsejan realizar ensayos clínicos más amplios para establecer dosis óptimas y grado de eficacia del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1088-95.
2. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RA, De Prost Y, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003; 148 (Suppl. 63): 3-10.
3. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association Administrative regulations for evidence-based clinical practice guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 391-404.
4. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1522-5.
5. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 516.
6. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009; 129: 14-30.
7. Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010.
8. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos I, Kolde G et al. Evidence for a disease-promoting effect of staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-9.
9. Zollner T, Wichelhaus T, Hartung A, Von Mallinckrodt C, Wagner T, Brade V et al. Colonization with superantigen-producing staphylococcus aureus is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 994-1000.
10. Wichmann K, Uter W, Weiss J, Breuer K, Heratizadeh A, Mai U, Werfel T: Isolation of α -toxin producing Staphylococcus aureus from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009; 161: 300-5.
11. Hauser C, Wuethrich B, Matter L. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis. *Dermatologica Helvetica* 1985; 170: 35.

12. Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 55-61.
13. Leyden J, Kligman A. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol* 1977; 96: 179-87.
14. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, Wolf F. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in Staphylococcus-aureus-colonized atopic eczema. *Dermatology* 1999; 199: 231-6.
15. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; 123: 808-14.
16. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003871.
17. David T, Cambridge G. Bacterial infection and atopic eczema. *Arch Dis Child* 1986; 61: 20-3.
18. Adachi J, Endo K, Fukuzumi T, Tanigawa N, Aoki T. Increasing incidence of streptococcal impetigo in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1998; 17: 45-53.
19. Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147 (1): 55-61.
20. Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic acid resistant Staphylococcus aureus in dermatology patients. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1018-20.
21. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol* 2008; 17: 953-7.
22. Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 641-654.
23. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 125-36.
24. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56: 512-7.
25. Maysor P, Kupfer J, Nemetz D, Schäfer U, Nilles M, Hort W, Gieler U. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream - results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19 (3): 153-9.
26. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzinski Z, Wankiewicz A, Marks R, Protas-Drozd F, Mikaszewska M. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology* 2002; 205 (1): 40-5.
27. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, Coulie PJ. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993; 70 (2): 127-33.
28. Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, Kushimoto T, Mizoguchi M. Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2006; 43 (2): 127-34. Epub 2006 Jul 14.
29. Kawashima M, Tangen T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148 (6): 1212-21.
30. Diepgen et al. 2002.
31. Murata H, Kibata S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedating antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy* 2010; 65: 924-32.
32. Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (6): 535-42. Epub 2007 Jun 11.
33. Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114-21.
34. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528-37.
35. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326: 1367.
36. Walsh P, Aeling J, Huff L, Weston W. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501-3.
37. Queille C, Pommarede R, Saurat J-H. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol* 1984; 1: 246-53.
38. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193-200.
39. Eichenfield L, Hanifin J, Beck L et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 608-16.
40. Meurer M, Eichenfield LF, Ho V et al. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat* 2010; 21 (3): 157-66.
41. Habif TP. Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. 3rd ed. St. Louis, Mo.: Mosby, 1996: 9-11.
42. Niemeier V, Kupfer J, Schill WB, Gieler U. Atopic dermatitis—topical therapy: do patients apply much too little? *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 95-101.
43. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816-21.
44. Van Leent EJ, Graber M, Thurston 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: 805-9.
45. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
46. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271-7.
47. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742-50.
48. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348-56.
49. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547-55.
50. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010; 21 (3): 144-56.
51. Bornhövd EC, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 708-12.
52. Lübke J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249-51.
53. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 73-4.
54. Wahn U, Bos J, Goodfield M et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1-8.
55. Lübke J. Klinische Erfahrungen mit topischen Calcineurininhibitoren in der Praxis. *Hautarzt* 2003; 54: 432-9.
56. Bornhövd E, Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung. *Allergo J* 2003; 12: 456-62.

57. 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: 396-8.
58. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507-13.
59. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 808-16.
60. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289-95.
61. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 539-46.
62. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1184-6.
63. Thaci D, Chambers C, Sidhu M et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010.
64. Mandelin J, Remitz A, Virtanen HM et al. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (2): 170-4.
65. Ortiz de Frutos FJ. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Allergol et Immunopathol* 2002; 30 (3): 134-40.
66. Patrizi A, Savoia F, Giacomini F et al. The effect of summer holidays and sun exposure on atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144 (4): 463-6.
67. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS et al. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1117-20.
68. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH et al. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health* 2008; 67: 254-60.
69. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 685-8.
70. Mavilia L, Mori M, Rossi R et al. 308 nm monochromatic excimer light in dermatology: personal experience and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 143: 329-37.
71. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4 (37): 1-191.
72. 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. Centre of Evidence-Based Dermatology, University of Nottingham, Queens Medical Centre NHS Trust, Nottingham, UK. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (4): 653-9.
73. Zurbriggen B, Wüthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kägi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. Aa double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology* 1999; 198 (1): 56-60.
74. 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* 2001; 81 (1): 22-7.
75. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AY, Wilson NJ, Graham-Brown RA, 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 (1): 52-8.
76. Griffiths CE, Katsambas A, Dijkmans BA, Finlay AY, Ho VC, Johnston A, Luger TA, Mrowietz U, Thestrup-Pedersen K. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006; 155 (Suppl. 2): 1-16.
77. Sik Haw, Min-Kyung Shin, Choong-Rim Haw. The Efficacy and Safety of Long-term Oral Cyclosporine Treatment for Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22 (1): 9-15.
78. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RA. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147 (2): 324-30.
79. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367 (9513): 839-46.
80. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 141-5.
81. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147 (2): 308-15.
82. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 23-7.
83. Ballester I, Silvestre JF, Pérez-Crespo M, Lucas A. Severe Adult Atopic Dermatitis: Treatment With Mycophenolate Mofetil in 8 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 883-7.
84. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156: 346-51.
85. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, Shpiro D, Trau H. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (1): 43-9.
86. Forman SB, Garrett AB. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεpsilonRI. *Cutis* 2007; 80: 38-40.
87. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223-25.
88. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeier WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atópica dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 530-7.
89. Cezmi A. Diagnosis and treatment of atópica dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-68.

Índice de materias

A

ACARICIDAS, 155
ÁCAROS DEL POLVO DOMÉSTICO, 147, 161
ÁCIDO TEICOICO, 149
ÁCIDOS GRASOS NO SATURADOS
 OMEGA 6, 146
ACÚMULO DE INTERLEUCINAS, GEN DEL
 NETHERTON (SPINK) (5q31-32), 149
ACÚMULO DE QUEMOQUINAS C-C, RANTES
 (17q11-12), 149
AGUA DE BUROW, 178
ALIMENTOS, 154
ALTERNARIA, 155
ANTECEDENTES FAMILIARES DE ATOPIA, 141
ANTIBIÓTICOS, 178
ANTICONCEPTIVOS ORALES, 139
ANTICUERPO MONOCLONAL ANTIIL-5
 (MEPOLIZUMAB), 152
ANTICUERPOS IgE ESPECÍFICOS, 149
ANTIHISTAMÍNICOS, 175, 178
ANTIHISTAMÍNICOS DE PRIMERA
 GENERACIÓN, 176
ANTIHISTAMÍNICOS NO SEDANTES, 176
APOPTOSIS QUERATINOCITARIA, 152
ARNm DE IL-5, 153
ARNm DE IL-5R-ALFA, 153
ASCOMICINA, 151
ATOPIA, 149
ATOPY PATCH TEST (APT), 161, 162
AZATIOPRINA, 178, 180

B

BAÑOS DE AVENA, 178
BARRERA CUTÁNEA, 144
BETADEFENSINA (hBD)-1 A 4, 146, 170

C

CADENA β DEL Fc RI DE LA IgE, 153
CALIDAD DE VIDA Y DERMATITIS ATÓPICA, 172
CANDIDA ALBICANS, 155
CATALECIDINAS, 171
CATHELICIDINA (LL-37), 146
CCL1, 153
CCL27, 154
CCR10, 154
CD22, FACTOR TRANSFORMADOR DEL
 CRECIMIENTO/TGF, BETA 1 (19q13), 149
CD30L, 153
CD80/CD86 (3q21-22), 149
CÉLULAS DE LANGERHANS, 151, 156
CÉLULAS PRESENTADORAS
 DE ANTÍGENO, 151
CÉLULAS TREG CIRCULANTES, 150
CÉLULAS TREG DE TIPO CD4+ CD25+ FoxP3+, 150
CETIRIZINA, 176
CICLOSPORINA, 178, 179
CINGULINA EN LA PLACA CITOSÓLICA DEL TJ, 147
CITOCINAS, 146, 151

CITOCINAS DE LOS LINFOCITOS T ADYUVANTES 2
 (Th2), 149
CITOCINAS DE TIPO Th2, 156
CITOCINAS EN LAS LESIONES DE DERMATITIS O
 ECCEMA ATÓPICO, 153
CITOCINAS Th1, 171
CLA+ MEMORIA/CÉLULAS EFECTORAS, 156
CLAUDINA-1, 147
COLESTEROL, 146
CONSIDERACIONES DE LA PIEL, CUIDADOS
 GENERALES, 172
CONSTITUCIÓN ATÓPICA, 149
CORNEOCITOS, 144
CORNEODESMOSOMAS, 145
CORTICOIDES POTENTES Y MUY POTENTES, 176
CORTICOSTEROIDES 178
CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE HANIFIN
 Y RAJKA, 165
CUTÁNEA (CLAUDINA 1 Y 4), 147

D

DERMATITIS ATÓPICA (DA), 137
DERMATITIS DE CONTACTO, 170
DERMATITIS DEL MOLUSCO (DERMATITIS
 PERILESIONAL), 171
DERMATITIS FRICCIONAL LIQUENOIDE, 168, 170
DERMATITIS NUMULAR, 168, 169
DERMATITIS PLANTARIS SICCA, 170
DERMATOFITOS, 175
DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS, 149, 161
DERMATOSIS PLANTAR JUVENIL, 168, 170
DERMICIDINA, 171
DERMOGRAFISMO BLANCO, 168
DESCAMACIÓN, 145
DESMOCOLINA, 145, 152
DESMOGLEINA, 145, 152
DESMOPLAKINA, 145
D. FARINAE, 161
DISFUNCIÓN BARRERA, 146
DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED FOOD
 CHALLENGE TEST (DBPCFC), 161
D. PTERONISSIMUS (Der p1), 155

E

E-CADHERINA, 154
E-CATHERINA, 152
ECCEMA ATÓPICO, 149, 156
ECCEMA DISHIDRÓTICO (POMFOLIX), 168, 170
ECCEMA HERPÉTICO (O ERUPCIÓN
 VARICELIFORME DE KAPOSÍ), 171
ECCEMA VACCINATUM, 172
EDAD GESTACIONAL, 139
EDAD MATERNA, 139
EL PAPEL DE LA EDUCACIÓN EN DERMATITIS
 ATÓPICA, 172
EMOLIENTES, 178
ENDOVENOSAS, 178
ENTEROTOXINA B, 149
ENTEROTOXINA B ESTAFILOCÓCICA, 150

ENTEROTOXINAS A Y B, 155
EOSINÓFILOS, 151
EPITELIOS DE ANIMALES, 161
E-SELECTINA, 151
ESFINGOLÍPIDOS, 146
ESFINGOMIELINA, 146
ESFINGOMIELINASA, 146
ESTACIONALIDAD, 138
ESTEROIDES SISTÉMICOS, 178
ESTIGMAS DEL ATÓPICO, 167
ESTUDIO ISAAC (INTERNATIONAL STUDY OF
 ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD), 137
EVITAR ALIMENTOS RELACIONADOS CON LOS
 BROTOS, 178
EXPRESIÓN DE CCR6, 151
EXPRESIÓN DE CLA, 155
EXPRESIÓN DE Fc RI, 154
EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE LA IgE (Fc RI), 149

F

FACIES ATÓPICA, 167
FACTOR DE HIDRATACIÓN NATURAL (NMF), 145
FACTOR ESTIMULANTE DE LAS CÉLULAS B, 150
FACTOR LIBERADOR DE HISTAMINA DEPENDIENTE
 DE LA IgE (13q12-14), 149
FACTOR REGULADOR DEL INTERFERÓN 2 (IRF-2)
 (4q35), 149
FACTORES MATERNO-FETALES, 139
FAMILIA DE LAS DAUDINAS, 147
FAS-LIGANDO, 152
FEXOFENADINA, 176
FILAGRINA, 145, 147
FLUTICASONA, 176
FOOD PATCH TEST, 161
FOSFOLÍPIDOS, 146
FOTOFOBIA, 168
FRAGMENTACIÓN DEL ADN, 152

G

GASTROENTEROPATÍA, 155
GEN DE DIFERENCIACIÓN EPIDÉRMICA, GEN DE
 LA FILAGRINA (1q21), 149
GEN DEL SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH
 (WAS) (Xp11.23), 149
GLUCOCORTICOIDES, 151, 153
GLUCOCORTICOSTEROIDES, 176
GLUCOSICERAMIDA, 146
GM-CSF, 150, 152, 153, 162
GM-CSFR-ALFA, 153
GUANILATO QUINASA ASOCIADA A MEMBRANA
 (MAGI), 147

H

HIDROXICINA, 176
HIPERHIDROSIS, 170
HLA CLASE I Y II, TNF-ALFA (6p21-23), 149
HOMEOSTASIS DE LOS FLUIDOS CORPORALES, 144

I

ICAM-1, 151
 IFN-GAMMA, 150, 152, 153
 IgE, 146
 IL-1, 162
 IL-3, 162
 IL-4, 150, 151, 152, 153, 162
 IL-5, 150, 151, 152, 162
 IL-8, 152
 IL-10, 150, 152
 IL-12, 153
 IL-13, 150, 151, 152, 153
 IL-17, 154
 IL-21, 154
 IL-31, 154
 INFECCIONES ASOCIADAS, 170
 INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA, 153, 176
 INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA TÓPICOS, 177
 INMUNOGLOBULINAS, 178
 INMUNOMODULADORES, 151
 INMUNOTERAPIA, 178
 INTERLEUCINAS 17 Y 22, 156
 INVOLUCRINA, 145, 147
 IP-10, 152

K

K5, 147
 K6, 146
 K10, 147
 K10 SUPRABASAL, 146
 K14, 147
 K16, 146
 K17, 146, 147
 KERATINA K1, 147

L

LACTOALBÚMINA, 149
 LEVADURAS, 175
 LIGANDO-FAS-SOLUBLE, 152
 LÍNEA CELULAR EPITELIAL A431, 156
 LINFOCITOS T, 150
 LINFOCITOS Th2, 150
 LINFOCITOS Th2 EN LAS FASES CRÓNICAS, 154
 LINFOCITOS T REGULADORES, 150
 LIQUEN ESPINULOSO, 168
 LISOZIMA, 146
 LORATADINA, 176
 LORICRINA, 145, 147
 L-SELECTINA, 155

M

MACRÓFAGOS, 151
 MALASSEZIA, 172
 MALASSEZIA FURFUR (PHYROSPORUM OVALE U ORBICULARE), 156
 MASTOCITOS, 152
 MCP-1, 152
 MEDIADORES PROINFLAMATORIOS, 146
 MEDICAMENTOS FOTSENSIBILIZANTES (PSORALENOS), 177
 MEDIDAS AMBIENTALES, 178
 METI PDZ DOMINIO PROTEÍNA (MUPP1), 147
 METOTREXATO, 178, 180

M. FURFUR ES UN HONGO LIPOFÍLICO, 156
 MICOSIS SUPERFICIALES, 170
 MICROORGANISMOS O MICROBIOS, 155
 MOFETIL MICOFENOLATO, 180
 MOLÉCULA DE ADHESIÓN JUNCIONAL JAM-A, 147
 MONOCITOS, 152
 MONTELUKAST, 178
 MUPIROCINA, 178
 MUPIROCINA INTRANASAL, 175
 MUTACIONES PTC-CAUSING NULL p.R501X Y C2282del4, 145

O

OCLUDINA, 147
 OMALIZUMAB, 178, 180
 OTROS FACTORES MATERNO-FETALES, 141
 OVALBÚMINA, 149

P

PÉPTIDOGLICANOS, 149
 PÉPTIDO ANTIMICROBIANO, 171
 PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP), 149
 PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS (PAM), 146
 PERÍMETRO CRANEAL, 139
 PERMANGANATO POTÁSICO, 178
 PESO AL NACIMIENTO, 139
 PGE2 DERIVADA, 152
 PIMECROLIMUS, 153, 176, 177, 178
 PITIRIASIS ALBA, 168, 169
 PITYROSPORUM (P.) OVALE, 149
 PLACOFILINA, 145
 PLIEGUE DE DENNIE-MORGAN, 167
 POLARIZACIÓN Th2/Th22, 154
 POSICIÓN ENTRE LOS DIFERENTES HERMANOS, 139
 PRACTALL (PRACTICAL ALLERGY REPORT), 172
 PREVALENCIA, 138
 PREVALENCIA ACUMULADA, 138
 PROTEÍNICAS, 144
 PRUEBA DE PROVOCACIÓN ORAL ALIMENTARIA, 161
 PRURITO, 170
 PRURITO OCULAR, 168
 PSICOTERAPIA, 178
 PSORIASIS PUSTULOSA, 170
 PUVA (FOTOQUIMIOTERAPIA), 177

Q

QUERATINA BASAL K5, 146
 QUERATINOCITOS, 152
 QUERATOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA, 168
 QUERATOSIS PILAR, 168
 QUIMASA MASTOCITARIA, RECEPTOR DE LAS CÉLULAS T (14q11), 149
 QUIMIOCINAS, 146

R

RANTES, 151, 152
 RECEPTOR DE ALTA AFINIDAD DE LA IGE, CADENA BETA (11q13), 149
 RECEPTOR DE CÉLULAS T (TCR), 155
 RECEPTOR DE LA IL-4 (16p11-12), 149

RECEPTOR Fc IgE, 149
 RESISTENCIA ELÉCTRICA TRANSEPITELIAL (TEER), 147
 RESPUESTA TH2, 146
 RESTRICCIÓN ALIMENTARIA DEL NIÑO, 141
 RESTRICCIÓN ALIMENTARIA MATERNA, 140
 RNasa7, 146

S

S100A7/PSORIASINA, 146
 SALUDO ALÉRGICO, 167
 S. AUREUS, 155, 171
 SCCE (ENZIMA QUIMOTRÍPTICO DEL ESTRATO CÓRNEO), 146
 SCORAD, 175
 SCTE (ENZIMA TRÍPTICO DEL ESTRATO CÓRNEO), 146
 SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO, 156
 SKIN PRICK TEST (SPT), 161
 SOMATOSTATINA, 149
 S. PYOGENES, 171
 STAPHYLOCOCCUS AUREUS, 149, 154, 171
 STREPTOCOCCO BETA HEMOLÍTICO, 175
 STREPTOCOCOS, 175
 SUPERANTÍGENO DEL S. AUREUS, 156
 SUPERANTÍGENOS IgE, 156
 SUPERANTÍGENOS DE LA ENTEROTOXINA ESTAFILOCÓCICA B, 156
 SUSTANCIA P, 149
 SUSTITUTOS DEL JABÓN, 178

T

TABACO, 139
 TACROLIMUS, 151, 153, 177, 178
 TERAPIA ANTI-INFLAMATORIA TÓPICA, 176
 TGF-β1, 152
 TINCIÓN CON ANEXIN V, 152
 TIPO DE LACTANCIA, 141
 TNF-ALFA, 150, 152
 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO, 175
 TRATAMIENTO SISTÉMICO, 178
 TRICELULINA, 147
 TSST-1, 155
 TUNEL, 152

U

UNIONES INTERCELULARES - TIGHT JUNCTIONS, 147
 UREA, 178
 UVB-BE/PUVA, 178
 UVB DE BANDA ANCHA (UVA-BB = 280-315 NM), 177
 UVB DE BANDA ESTRECHA (NBUBV = PICO: 311-313 NM), 177

V

VCAM-1, 151

Z

ZAFIRLUKAST, 178
 ZONULAE OCCLUDENS ZO-1, ZO-2, ZO-3, 147