

Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Dermatitis Atópica 2019

Editores

Dr. Jorge Máspero
Dr. Hugo Cabrera

Autores (en orden alfabético)

Dr. Ledit Arduzzo
Dra. Carla Castro
Dra. Mónica De Gennaro
Dra. Daniela Hermida
Dr. Marcelo Label
Dra. Adriana Marcipar
Dr. Mario Marini
Dr. Claudio Parisi





Índice

Introducción	4
Metodología	5
Objetivos	5
Dermatitis Atópica	6
1.1 Cómo diagnosticar y documentar la DA	7
1.2 Características esenciales de la DA	8
1.3 Fenotipos	9
1.4 Comorbilidades de la DA	13
1.5 Diagnósticos diferenciales	15
1.6 Clasificación y severidad de la DA	17
1.7 Otras herramientas de evaluación	21
1.8 Herramientas y aplicaciones online	25
Epidemiología	27
2.1 Prevalencia	27
2.2 Comorbilidades	28
Patogenia	31
3.1 Factores genéticos	31
3.2 Alteraciones en la barrera cutánea	33
3.3 Inmunopatología	36
3.4 Alergia	39
3.5 Mecanismos del prurito	39
3.6 Infecciones - Microbioma cutáneo	43
Objetivos actuales del tratamiento	47
Normas generales	48
4.1 Baño y vestimenta	49
4.2 Lavandina y otros antisépticos	50
4.3 Emolientes y humectantes: descripción, ventajas comparativas y diferencias	51
4.4 Antihistamínicos	53
4.5 Corticoides tópicos	55
4.6 Inhibidores tópicos de la calcineurina	57
4.7 Antibióticos tópicos	57
Fototerapia	60
Tratamientos sistémicos	61
5.1 Corticoides sistémicos	61
5.2 Inmunosupresores	61
5.3 Medicamentos biológicos aprobados	63
5.4 Futuras terapéuticas	64
Aspectos pediátricos	66
6.1 Etiología	66
6.2 Consideraciones especiales para la DA en edad pediátrica	67
6.3 Orientación terapéutica en niños	68
Inmunizaciones	71
Conclusiones	73

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una afección cutánea inflamatoria crónica, cuya prevalencia está en aumento a nivel global. Si bien por años se asumió como una afección predominantemente pediátrica, es actualmente llamativa la marcada afectación de adultos ya sea por que persisten muchos casos que comienzan en la infancia o por la aparición de DA en adultos previamente sanos.

La DA persiste por años y es una enfermedad que, aún sin tener mortalidad, afecta marcadamente a los pacientes, ya que presenta el más alto índice de afectación medido por el score de años ajustados por discapacidad. En efecto, la DA implica además de prurito insoportable y dolor, una alteración de la vida social y la calidad de vida. Además de aumentar el riesgo de infecciones, el riesgo de comorbilidades alérgicas y de salud mental es altamente significativo. Muchos estudios recientes han permitido poner en claro la relevancia de la DA, comprender su naturaleza multidimensional, su implicancia como afección sistémica y sus aspectos socioeconómicos. En la medida que se disponga de nuevas opciones terapéuticas, la comprensión de los múltiples y diversos dominios de la DA nos ayudarán a emplear mejor estos avances, en un marco de medicina de precisión, y diseñar estrategias optimizadas de prevención y tratamiento que sean no solamente eficaces para aliviar a nuestros pacientes, sino también costo-efectivas para el sistema de salud donde nos insertamos.¹⁻²

Esta guía, producto de la voluntad de 2 sociedades científicas, la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD) y la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC), pretende ser un primer paso en este sentido, llamando por un lado la atención de los colegas sobre el impacto que esta enfermedad tiene sobre muchos pacientes y aportando un racional para su tratamiento personalizado basado en evidencias.

Definición

La DA es una afección crónica, recurrente, no contagiosa, inflamatoria y pruriginosa de la piel, que ocurre con mayor frecuencia en niños, pero también en muchos adultos. Habitualmente presenta una morfología y distribución típicas, relacionadas con la edad. Con frecuencia se asocia a niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE), historia familiar o personal de otras afecciones alérgicas como asma, rinitis, o alergia alimentaria. Sin embargo, existen formas de DA sin estas comorbilidades y/o con IgE en rangos normales, en las cuales no debe excluirse el diagnóstico por la ausencia de sensibilización alérgica evidente.

En las siguientes secciones se analizarán diferentes enfoques para arribar al diagnóstico clínico de la DA, tomando en consideración la existencia de características esenciales importantes y asociadas a la DA.

Del mismo modo, a los fines de esta publicación definiremos a la DA como moderada a severa si uno o más de los siguientes aspectos está presente:

- Compromiso de más del 10 % de la superficie corporal
- Sin importar el tamaño del área tomada:
 - Lesiones individuales con características moderadas a severas
 - Compromiso de zonas altamente visibles o importantes funcionalmente como manos, plantas, cara, cuello, etc.
 - Afectación significativa de la calidad de vida (prurito, sueño, impacto en actividades laborales, sociales o escolares)
 - Si se utilizan scores de severidad:
 - SCORAD > 25 y < 50, o EASI > 7 y < 20 definen enfermedad moderada (algunos autores consideran > 40 como indicador de DA severa)
 - SCORAD > 50 y EASI > 20 definen afección severa

Referencias

1. Chung J, Simpson EL. The socioeconomics of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122(4): 360-366.
2. Blaiss MS. Socioeconomics of atopic dermatitis-can we afford new treatments? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122(4): 355-357

Metodología

La guía que presentamos a continuación se basa en una revisión de la literatura actualizada hasta 2019 inclusive. La relevancia de los artículos y su información se basa en el juicio de los expertos que la redactaron.

En lo posible, se ha priorizado información de relevancia clínica para el médico que ve estos pacientes en su práctica clínica, intentando generar un documento de lectura amigable y práctico.

Objetivos

El objetivo central de los autores es proveer a los lectores un documento útil para el diagnóstico y manejo de la DA, ilustrando desde las terapéuticas más simples y tradicionales a las más modernas y posiblemente revolucionarias para el futuro de nuestros pacientes, tamizando su relevancia a través del análisis de evidencias objetivas sobre sus ventajas y limitaciones, sin eludir por ello los aspectos controversiales. Analizamos también críticamente –aun cuando no recomendamos su empleo– algunas de las medicaciones con escasa evidencia publicada o de frecuente uso sin aprobación regulatoria, ya que debemos reconocer su empleo en amplios sectores de la medicina.

Dermatitis atópica

Definición de exacerbación

Proponemos que una exacerbación de DA se defina como un episodio agudo de aumento de los signos y síntomas de DA que requiere incrementar el nivel de tratamiento de base, aumento de dosis o frecuencia o incorporación de fármacos adicionales, o requerir evaluación médica.

Definición de falla de tratamiento

No existen criterios universalmente aceptados para definir una falla de tratamiento de la DA. Sin embargo podemos decir que existe fracaso o falla del tratamiento siempre y cuando el paciente que recibe dosis adecuadas, por tiempo adecuado y es adherente al agente terapéutico presenta una o más de estas características:

- Mejoría clínica inadecuada
- No es posible obtener estabilidad o control de la enfermedad a largo plazo
- Presencia de afectación continua mientras se administra un tratamiento (persisten prurito, dolor, alteración del sueño, pobre calidad de vida)
- Eventos adversos no aceptables o poca tolerancia al tratamiento

Tiempo para considerar que existe falla de tratamiento: no existe un rango de tiempo generalizable para todos los tratamientos tópicos, debido a las diferentes potencias y presentaciones. En general, se recomiendan hasta 4 semanas de uso diario para el tratamiento activo y el empleo de 2 o 3 veces para el tratamiento proactivo o preventivo sobre los sitios más proclives a las recurrencias. Sin embargo, en casos seleccionados y zonas específicas del cuerpo, pueden requerirse más de 4 semanas. Siempre debe reevaluarse el cumplimiento y el diagnóstico en casos de sospecha de falla de tratamiento.

Biomarcadores: no existen actualmente biomarcadores que permitan predecir o anticipar la respuesta a un tratamiento.

Definición de remisión

Definimos a la DA como en remisión o clínicamente estabilizada cuando el paciente no haya tenido exacerbaciones durante al menos 8 semanas sin emplear tratamiento antiinflamatorio (esta definición acepta la evitación de alérgenos o irritantes y el uso de emolientes).

Remisión completa: el paciente emplea solamente medidas básicas como emolientes y evitación.

Remisión incompleta: el paciente utiliza tratamiento de nivel moderado, por ejemplo cremas con corticoides o inhibidores de calcineurina en cantidad inferior a 30 gramos/mes para niños y 60 gramos/mes para adultos y mayores de 15 años.

Control: el paciente lleva 8 o más semanas sin exacerbación, pero recibe fototerapia o inmunosupresores o agentes biológicos.

Definición de resistencia al tratamiento tópico

Definimos como resistencia al tratamiento tópico a la situación clínica en la cual, luego de al menos 2 semanas de tratamiento tópico adecuado y con cumplimiento verificado, no hay mejoría o incluso las lesiones han empeorado.

Factores a considerar si el tratamiento falla:

1. Diagnóstico incorrecto: no es DA
2. Falla en la educación o cumplimiento por parte del paciente
3. Reacciones de hipersensibilidad al tratamiento
4. Infecciones cutáneas secundarias no tratadas
5. Alergia y exposición a aeroalérgenos o alérgenos alimentarios o irritantes
6. Dermatitis de contacto alérgica superpuesta
7. Factores psicosociales
8. Formas particularmente severas de DA

Definición de tratamiento proactivo

Es el tratamiento a largo plazo y con bajas dosis en el cual se administra 2- 3 veces por semana medicación tópica (corticoides o inhibidores de calcineurina) en zonas de la piel previamente afectadas y donde las lesiones suelen recurrir, junto con el empleo de humectantes en el resto del cuerpo en forma diaria.

1.1 Cómo diagnosticar y documentar la DA

El uso de criterios diagnósticos bien definidos es importante especialmente en aquellos pacientes que carecen de las características fenotípicas típicas de la enfermedad. Dichos criterios deben ser inclusivos para todas las edades y deben ser aplicables en el consultorio.

En general, la mayoría de los criterios diagnósticos toman en cuenta: a) historia familiar y personal de atopía, b) síntomas presentes en la gran mayoría de los pacientes y curso de la enfermedad, c) lesiones evidenciables clínicamente, d) parámetros de laboratorio. Uno de los puntos que representa mayor dificultad a la hora de estandarizar el diagnóstico es la edad de comienzo de los síntomas y la morfología de las lesiones según la edad del paciente, ya que está ampliamente aceptado que las formas de adulto difieren muchas veces clínicamente de las formas del niño y los criterios más antiguos solo incluyen formas de la infancia. Lo ideal sería modificar los criterios que resulten más simples para su aplicación en consultorio para que se adapten a todas las edades.

Los criterios diagnósticos más importantes son:

1) Criterios de Hanifin y Rafka¹: redactados en el Simposio Internacional de Dermatitis Atópica en Oslo en 1979, publicados en 1980. Son los más conocidos y utilizados; toman en cuenta 4 criterios mayores (de los cuales se necesitan 3) y 23 criterios menores (se requieren 3 presentes) (tabla 1)

Ventajas: ampliamente utilizados; importancia en estudios de investigación; validados en 2 publicaciones en 1994 y 1996²⁻³ con buenos resultados.

Desventajas: desactualizados; algunos criterios tienen poca definición (p. ej: lesiones típicas; lo que es típico para el niño puede no serlo para el adulto); falta de criterios adecuados según edad; lista de criterios menores muy larga e impracticable en el consultorio.

Tabla 1. Criterios de Hanifin y Rajka

CRITERIOS MAYORES (3 de 4)	<ul style="list-style-type: none">• Prurito• Morfología y distribución característica de las lesiones• Dermatitis crónica o recidivante• Historia personal o familiar de atopía
CRITERIOS MENORES (3 de 23)	<ul style="list-style-type: none">• Xerosis• Ictiosis / hiperlinealidad palmar / queratosis pilar• Reactividad inmediata (tipo 1) a tests cutáneos• IgE elevada• Edad de comienzo precoz• Tendencia a infecciones cutáneas/ defectos de inmunidad mediada por células• Dermatitis inespecífica de manos y pies• Eccema del pezón• Queilitis• Conjuntivitis recurrente• Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan• Queratocono• Catarata subcapsular anterior• Oscurecimiento orbitario• Eritema / palidez facial• Pitiriasis alba• Pliegues anteriores del cuello• Prurito al transpirar• Intolerancia a la lana y los solventes de lípidos• Acentuación perifolicular• Intolerancia a los alimentos• Curso influenciado por factores ambientales / emocionales• Dermografismo blanco/blanqueo retardado

2) Criterios del grupo de trabajo de Gran Bretaña: Se desarrollaron en 1994 por el grupo de Williams⁴ y ampliamente validados en grupos poblacionales y hospitalarios, en especial en países de habla inglesa y en Europa.⁵ El grupo recomienda validación de los criterios en el contexto en el que van a ser utilizados (tabla 2).

Ventajas: más simples y concisos que los criterios de Hanifin y Rajka, apropiados para estudios poblacionales; pueden ser usados por clínicos no dermatólogos o alergistas por su simplicidad; aplicables al consultorio por la cantidad de ítems a analizar.

Desventajas: gran variabilidad de los resultados de acuerdo al contexto en el que se los aplica;

Tabla 2. Criterios del grupo de Gran Bretaña

CRITERIO MAYOR (debe estar presente)	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis pruriginosa (o referido por el/los padres como antecedente de rascado en el niño)
CRITERIOS MENORES (3 o más)	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de compromiso de los pliegues de codo, rodillas, cara anterior de los tobillos o el cuello (incluyendo mejillas en niños menores de 10 años) • Historia personal de asma o fiebre del heno (o historia de enfermedad atópica en un familiar de primer grado en niños menores a 4 años) • Historia de piel seca en el último año • Eccema flexural visible (o que compromete mejillas, frente o cara extensora de los miembros en niños menores de 4 años) • Comienzo en niños menores de 2 años (no tener en cuenta si el niño es menor de 4 años)

Tabla 3. Criterios de la AAD

CRITERIOS ESENCIALES (deben estar presentes; si están todos son suficientes para el diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Eccema con patrón según la edad: cara, cuello y superficie de extensión de miembros en lactantes y niños; lesiones flexurales presentes o previas a cualquier edad; respeto de pliegues axilares/inguinales • Curso crónico recidivante
CRITERIOS IMPORTANTES (presentes en la mayoría de los casos para avalar el diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> • Edad temprana de comienzo • Atopía (historia personal o familiar, IgE elevada) • Xerosis
CRITERIOS ASOCIADOS (ayudan a sugerir el diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> • Queratosis pilar / ictiosis / hiperlinealidad palmar • Respuestas vasculares atípicas • Acentuación perifolicular / liquenificación / prurigo • Cambios oculares/ periorbitarios • Lesiones periorales/ periauriculares

poca diferenciación según edad (requieren modificación para menores de 2 años y no toman en cuenta características del adulto); no toman en cuenta características asociadas y ningún marcador de laboratorio como la IgE.

3) Criterios de consenso de la *American Academy of Dermatology* (AAD), desarrollados en el consenso de 2003⁶ (tabla 3)

Ventajas: simples, aplicables a la práctica en consultorio; diferencia patrones clínicos por edades; toman en cuenta características asociadas y parámetros de laboratorio como la IgE; evalúan condiciones excluyentes como diagnósticos diferenciales que hay que descartar.

Desventajas: no se encuentran validados en estudios clínicos o poblacionales.

4) Otros criterios:

Criterios Millenium⁷: desarrollados por el grupo de Bos, publicados en 1998. Hacen hincapié en la patogenia y el antecedente genético de atopía, planteando como criterio mandatorio la presencia de IgE específica.

Criterios de la Asociación Japonesa de Dermatología⁸: propuestos en 1994 y revisados en 2008. Basados en las características clínicas y diferenciando por edad y distribución, dejan de lado la historia familiar y personal de atopía y no tienen en cuenta los hallazgos de laboratorio.

Cualquiera de los 3 primeros criterios puede ser utilizado y deben documentarse en la historia clínica en forma de hallazgos positivos y negativos cuando se trata de una característica importante que no está presente. Los criterios de la AAD parecen los más adecuados para presentar como recomendación del grupo por ser utilizables en el consultorio, son inclusivos en cuanto a edad del paciente, diferencian patrones clínicos, incluyen valores de laboratorio en el caso en que se obtengan dichos resultados y toman en cuenta diagnósticos diferenciales para ser excluidos.

1.2 Características esenciales de la DA

Un comité multidisciplinario de expertos en DA desarrolló recomendaciones para la definición, el diagnóstico, la evaluación de la severidad y el tratamiento, basados en revisiones de literatura y en la experiencia clínica. Estas recomendaciones se publicaron en noviembre de 2017 en el *Journal of Allergy and Clinical immunology* (JACI).⁹

De acuerdo con las conclusiones de este comité y en los criterios analizados en el punto anterior, podemos recomendar como base los criterios de la AAD para el diagnóstico de la DA en el consultorio. Se sugiere considerar el agregado de algunas características de la DA del adulto en dichos criterios que se pueden incluir en los mismos o pudieran constituir un agregado aparte.

Características esenciales:

[A] PRURITO

[B] DERMATITIS ECCEMATOSA

- Aguda: aparición de pápulas y vesículas sobre una base eritematosa, lesiones exudativas.
- Subaguda: leve engrosamiento, eritema y descamación con pápulas o placas, exudación variable.
- Crónica: engrosamiento con aumento del cuadrículado y pigmentación de la piel (liquenificación), alteraciones pigmentarias, excoriaciones por rascado, eritema variable y descamación.
- Morfología típica según edad del paciente:
 - Cara, cuello y superficies extensoras en lactantes y niños
 - Respeto de ingle y regiones axilares en lactantes y niños
 - Lesiones en pliegues a cualquier edad

Se podría agregar aquí en concordancia con la definición de DA del adulto: dermatitis de las manos y dermatitis de la cabeza y cuello, dos formas clínicas comunes en el adulto que pueden estar presentes sin el agregado de lesiones flexurales, ya sea que representen la continuación de una dermatitis de la infancia o que sean de comienzo en el adulto.

[C] EVOLUCION CRÓNICA Y POR BROTES

Características importantes

- Edad de comienzo temprana
- Atopía
- Historia familiar o personal de atopía
- IgE total elevada o IgE antígeno-específica elevada
- Xerosis
- Liquenificación

Este punto está incluido en las recomendaciones del JACI, pero no figura en los criterios de la AAD. Se recomienda quitarlo ya que la liquenificación ya está presente en las características esenciales y, de ser encontrada, va a contar como un criterio positivo y no tiene sentido repetirlo.

Características asociadas

- Queratosis pilar, pitiriasis alba, hiperlinealidad palmar, ictiosis

- Cambios oculares o periorbitarios
- Eccema del pezón, de los párpados, cambios perioculares y lesiones periauriculares
- Acentuación perifolicular y lesiones liquenoides en pacientes de color
- Liquen simple crónico y prurigo nodular
- Se podría agregar eccema numular
- Se podría agregar eritrodermia

Respuestas vasculares atípicas: palidez facial, dermografismo blanco, respuesta tardía al blanqueamiento

Para documentar el diagnóstico deben estar presentes las características esenciales (aclarando las opciones en la dermatitis eczematososa); las características importantes confirman el diagnóstico en la mayoría de los casos y las asociadas ayudan a su confirmación.

1.3 Fenotipos

En los últimos años se han intentado definir subgrupos de pacientes por sus características clínicas observables (fenotipos) y, más recientemente, intentando caracterizar los mecanismos moleculares de la DA con diferencias según la edad, la raza, etc. (endotipos moleculares).

Fenotipo: característica o grupo de características atribuibles a una determinada enfermedad, sin definir el mecanismo por el cual se producen.¹⁰

Endotipo: representa el mecanismo molecular o fisiopatogénico por el cual se produce una determinada característica fenotípica.¹⁰

Biomarcador: indicadores medibles de cualquier aspecto de una enfermedad. Pueden ser utilizados para determinar un diagnóstico, la severidad, el pronóstico o la respuesta actual o futura a un tratamiento.¹⁰

Actualmente podemos distinguir algunas variantes fenotípicas de la DA:

1. DA del niño
2. DA del adulto
3. DA intrínseca
4. DA extrínseca

Las nuevas investigaciones apuntan a discriminar los mecanismos inmunológicos que se encuentran detrás de cada una de estas variantes, con el objetivo de encontrar biomarcadores que permitan efectivizar las opciones terapéuticas. Muchas veces esto sucede de forma inversa y, ante la respuesta clínica obtenida con un anti-

cuerpo monoclonal dirigido contra determinada interleuquina (IL), podemos inferir si esa vía inmunológica es importante o no en la patogenia de la enfermedad.

La DA generalmente comienza en la infancia y puede afectar hasta al 15 % de los niños; sin embargo, en muchos casos persiste en la adultez, con una prevalencia del 7-10 %. Las formas clínicas del niño corresponden a la presentación clásica con compromiso de lesiones eczematosas agudas y subagudas en el lactante, predominantemente en zonas de extensión y, en la infancia, con el compromiso de grandes pliegues, con cronicidad de las lesiones y respeto inguinal y de la zona axilar.

La DA del adulto encuadra un grupo más heterogéneo de manifestaciones, a veces difícil de diagnosticar. Puede presentarse en ambos sexos, aunque es más frecuente en mujeres jóvenes; después de los 65 años, se revierte la tendencia con más cantidad de varones afectados.¹¹

Podemos diferenciar 3 patrones:

- Forma crónica persistente: pacientes que presentan DA desde la niñez (aproximadamente el 20-30 % de los casos infantiles no remiten). En general presentan dermatitis flexural difusa, eccema de la cara y variable compromiso de tronco y miembros. La afectación de las manos varía muchas veces según la ocupación del paciente. Se observa cronicidad de las lesiones con liquenificación en pliegues y discromías.
- Forma recidivante: pacientes que remiten en la adolescencia y posteriormente recidivan en la adultez (aproximadamente 12 % de los niños con DA). Este grupo puede estar subdiagnosticado, porque no en todos los pacientes aparece el antecedente de la DA en la infancia en el primer interrogatorio. La forma clínica más frecuente en este caso es la dermatitis crónica de las manos, la cual puede estar desencadenada por actividades domésticas o laborales.
- Forma de comienzo en el adulto: fue introducida por Bannister y Freeman (2000). Comienza en general en individuos entre 20 y 40 años, pero también puede presentarse en pacientes añosos. La dificultad diagnóstica es mayor y en general se necesita una biopsia para confirmarla. Se presenta clínicamente con patrones infrecuentes en el niño, como eccema numular, prurigo y dermatitis de cabeza y cuello.

A continuación detallamos las formas clínicas más frecuentes en el adulto:

1. Dermatitis de grandes pliegues, liquenificada, exudativa. Sólo el 10 % de los casos son puramente flexurales. En general se acompaña de dermatitis de la cara (48 %), las manos (46 %), las superficies extensoras de los miembros (33 %) y el tronco (30 %).
2. Dermatitis de la cara y cuello: es la forma más característica del adulto. Los párpados y los labios se encuentran comprometidos, con queilitis, especialmente en las mujeres. Pueden agregarse áreas liquenificadas e hiperpigmentadas en el cuello. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con el eccema aero-transportado.
3. Eccema de manos: aproximadamente un tercio o la mitad de los pacientes con eccema de manos tienen atopía y el compromiso de las manos está presente en el 60 % de los pacientes con DA. La presentación clínica es variable, como eccema dishidrótico agudo recidivante, dermatitis de contacto crónica o dermatitis de los pulpejos crónica.
4. Eccema generalizado: con afectación de la cara, el cuello, las manos y los pliegues; puede extenderse al resto del cuerpo. Puede presentarse con patrón inflamatorio o liquenificado. Su máxima expresión es la eritrodermia.
5. Eccema numular: no es una presentación exclusiva de la DA. En general, son lesiones eczematosas, eritematosas, redondeadas, más frecuentes en miembros inferiores.
6. Prurigo nodular: más frecuente en pacientes de 40 a 50 años de edad, consiste en pápulas pruriginosas generalmente con signos de excoriaciones por rascado, en especial en la zona de los hombros.
7. Liquen simple crónico: contempla la presencia de 2 ó más placas de liquen simple crónico en un mismo paciente.

DA extrínseca y DA intrínseca

La DA extrínseca representa el 80 % de los casos de la enfermedad. Se asocia con IgE elevada, antecedentes familiares o personales de atopía y presencia de IgE específica para antígenos alimentarios o aéreos. En la DA intrínseca, estas características están ausentes. La presencia de eosinofilia puede estar en ambas formas, pero se observa mayor reclutamiento de eosinófilos tisulares y aumento de su vida media en la DA extrínseca.¹²

Los fenotipos de ambas variantes son indistinguibles, con formas clínicas de presentación similares para los dos tipos de DA.

Inmunología de la DA

La DA es considerada una enfermedad mediada por células T. Este hecho queda evidenciado por la respuesta de la enfermedad a las terapias inmunosupresoras de amplio espectro, como los glucocorticoides o la ciclosporina. La respuesta inmune en la DA es principalmente de tipo Th2, pero existen múltiples vías inmunológicas que generan distintos aspectos clínicos de la enfermedad.

La activación del eje Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) está presente en todos los tipos de DA (inclusive en piel sana), pero las vías Th22/IL22 y Th17/IL23 influyen en el desarrollo de la DA en grado variable y muestran diferencias según el fenotipo.¹³ La activación de las vías Th22, Th17/IL23 y Th1 abren un espectro de la respuesta inmune en la DA que distingue fenotipos particulares y promete nuevas terapéuticas.

En las lesiones agudas, la respuesta es principalmente de tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) y Th22 (IL-22, proteína S100A), con *down regulation* de la diferenciación terminal del queratinocito y de las uniones intercelulares, contribuyendo al defecto de barrera de la DA.

La IL-4 está aumentada tanto en las lesiones agudas como crónicas. Disminuye la expresión de múltiples genes que forman parte del complejo de diferenciación epidérmico que regulan la función de barrera. Produce *down regulation* de los

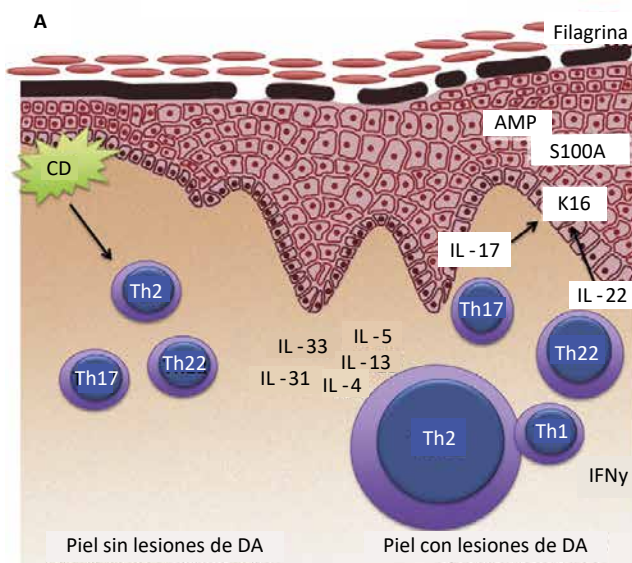


Figura 1. Mecanismos subyacentes en la DA del adulto

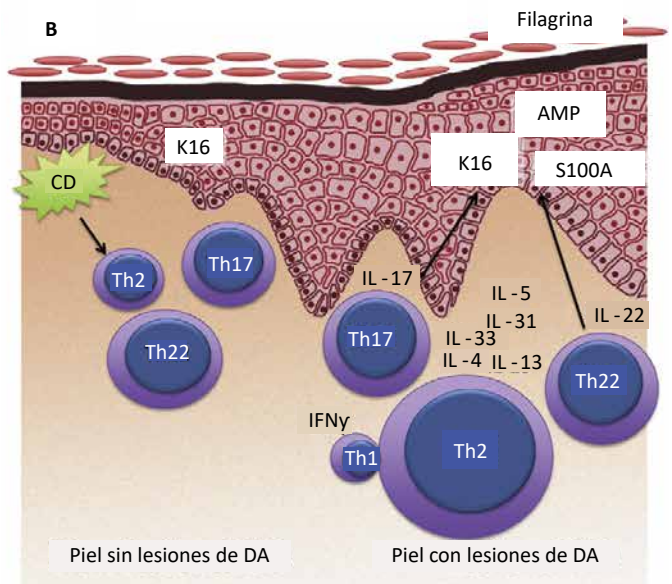


Figura 2. Mecanismos subyacentes en la DA del niño

genes que codifican para la filagrina, la loricrina y la involucrina; junto con la IL1-3, disminuyen la expresión genética de la filagrina incluso en pacientes que no poseen mutaciones de la misma.¹⁴

La IL-31, asociada con el prurito, se encuentra aumentada en las lesiones agudas y constituye un marcador con potencial correlación con la severidad.

La respuesta Th17 y sus moléculas asociadas se encuentran aumentadas tanto en las lesiones agudas como crónicas, aunque este eje inmunológico no muestra la polarización que se observa en la psoriasis. Contribuye al aumento de la expresión de la proteína S100A y a la *down regulation* de filagrina, aumentando el defecto de barrera. En las lesiones crónicas, los ejes Th2 y Th22 se encuentran estimulados con activación paralela (pero no exclusiva) del eje Th1. La IL-22 es un mediador clave de la hiperplasia epidérmica.¹³

La DA con mutaciones en el gen de la filagrina representa una forma más severa y persistente de la enfermedad, pero sólo se encuentra la mutación en el 30 % de los pacientes, y son raras en las poblaciones americanas y europeas. Presentan en general una respuesta con mayor presencia de interferón (IFN) e IL-1 (respuesta tipo 1).¹³

En cuanto a la DA extrínseca e intrínseca, ambas presentan respuesta Th2, pero en la DA intrínseca la respuesta inmune está más estimulada, con activación de los ejes Th22 y Th17 en mayor medida que la DA extrínseca. Algunos mediadores, como la quimioquina CCL22, pueden servir como biomarcadores de severidad. La estimulación del

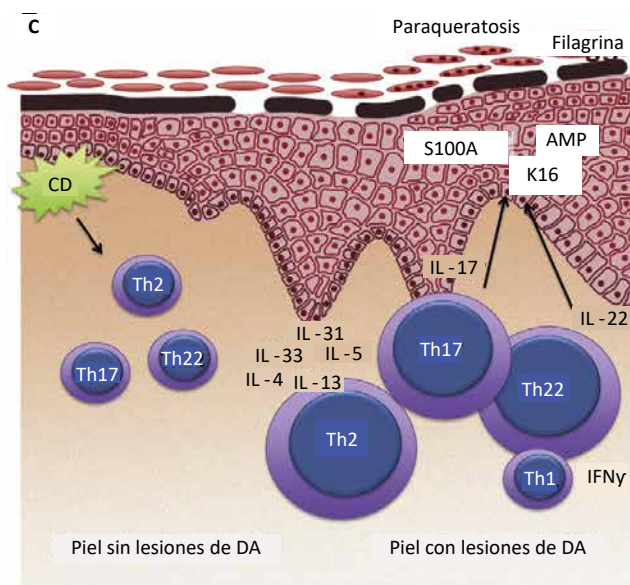


Figura 3. Mecanismos subyacentes en la DA en los pacientes de origen asiático

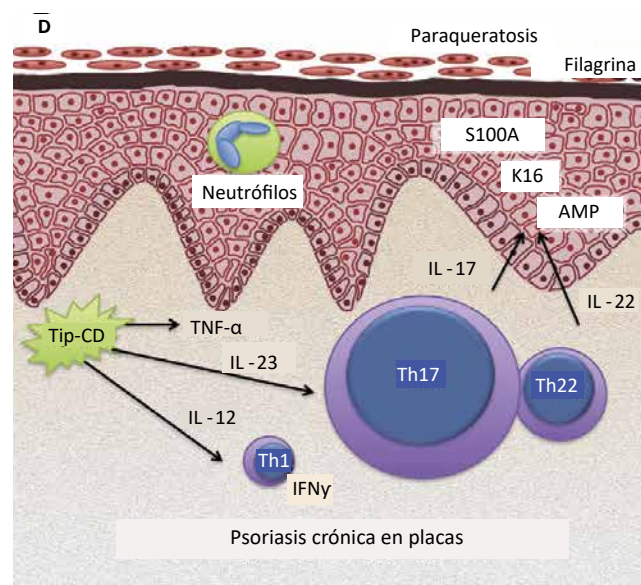


Figura 4. Mecanismos subyacentes en la psoriasis

eje Th17 puede explicar parcialmente la inhibición de IgE en la forma intrínseca.¹²

Las diferencias en las formas infantiles y del adulto (figuras 1 y 2) se encuentran más caracterizadas en sangre periférica, por la dificultad de llevar a cabo otro tipo de estudios en los niños. En los estudios en sangre periférica, la DA de comienzo temprano solamente se asocia con activación del eje Th2, mientras que en la DA del adulto también se activa el eje Th22. En los estudios en piel, también se diferencian por la mayor polarización hacia Th17 y la expresión de péptidos antimicrobianos en la DA de comienzo temprano.¹³

En cuanto a las diferencias étnicas (figura 3), la DA en pacientes de origen asiático presenta mayor preponderancia de la vía Th17 y sus productos, con paraqueratosis en los estudios histológicos y superposición con la psoriasis (figura 4). Se plantea la posibilidad de tratamiento de estos tipos de DA con drogas desarrolladas para la psoriasis, inhibitoras del eje Th17.

Los aspectos inmunológicos y las diferencias entre los distintos fenotipos apuntan al hallazgo de nuevas moléculas que sirvan como marcadores y posibles blancos terapéuticos.

Referencias 1.1, 1.2 y 1.3

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (Stockh). 1980; 92 (Suppl.):44-7
- Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, *et al*. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994; 131:406-16
- Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34:760-4
- Williams HC, Burney PG, Hay RJ, *et al*. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994; 131:383-96
- Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, *et al*. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2008; 158(4):754-65.
- Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, *et al*. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:1088-95
- Bos JD, Van Leent EJ, Sillevius-Smit JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 1998; 7: 132-8.
- Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, *et al*. Japanese Guideline for atopica dermatitis. *Allergol Int*. 2011; 60: 205-20
- Boguniewicz M, Alexis A, Beck L, *et al*. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5:1519-31
- Agache I, Akdis C. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergology International*. 2016; 65:243-252
- Salvador S, Romero-Perez D, Encabo-Duran B. Atopic Dermatitis in Adults: a diagnostic challenge. *J Investig Allergol Immunol*. 2017; 27:78-88
- Suarez-Farinas M, Dhingr N, Gitter J, *et al*. Intrinsic atopic dermatitis shows similar Th2 and higher Th17 immune activation compared to extrinsic AD. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2): 361-70
- Brunner P, Guttman-Yassky E, Leung D. The Immunology of AD and its reversibility with broad spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4 Suppl): S65-S76
- Guttman-Yassky E, Krueger J. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Current Opinion in Immunology*. 2017; 48: 68-73

1.4 Comorbilidades de la DA

Se reconoce a la DA como una enfermedad sistémica con implicancias generales que van más allá de la piel. Los pacientes presentan signo-sintomatología de enfermedad inflamatoria con activación de células T (aumento de IL-13 e IL-22 y disminución de interferón gamma), además de células B de memoria activadas crónicamente, con altos niveles de anticuerpos.

La DA está asociada a procesos extracutáneos vinculados con la atopia (asma, rinoconjuntivitis alérgica, alergia a alimentos, esofagitis eosinofílica, etc.) y no relacionados con la atopia (comorbilidades). La mayoría de las comorbilidades no atópicas son inconstantes, no están bien establecidas y son motivo de estudio. La mejor demostrada es la comorbilidad neuropsiquiátrica, mientras que las cardiovasculares y las malignidades no tienen aún confirmación definitiva y requieren mayor evaluación epidemiológica.¹ Las demás integran un heterogéneo grupo, por el momento anecdótico.

Cáncer

La relación entre DA y cáncer es compleja y controvertida.¹ Entre las comorbilidades no atópicas se describe un riesgo aumentado de desarrollar linfomas (especialmente de células T, incluye formas CD30 positivas). La inflamación crónica, gobernada por factores genéticos, así como el inapropiado funcionamiento del sistema inmune de estos pacientes, serían las causas de la carcinogénesis, sumadas al uso muy extendido y por tiempo prolongado de inmunosupresores tópicos, como son los corticoides (especialmente los de alta potencia) y los inhibidores de la calcineurina. Legendre y cols.² en 2015, en una revisión sistemática con metaanálisis de 3979 artículos con 24 estudios aptos para obtener conclusiones, analizaron esta relación y la calificaron como de leve o muy pequeño riesgo, que debe seguir siendo motivo de debate. Sin embargo, recomiendan evitar la aplicación de corticoides de alta potencia durante mucho tiempo en grandes extensiones corporales. No involucraron a los inhibidores de calcineurina en el desarrollo de linfomas.

En cuanto al desarrollo de los cánceres cutáneos, como los carcinomas basocelulares y espinocelulares, además de lo expresado anteriormente, también estarían involucrados el acúmulo de las radiaciones ultravioletas del sol y la fototerapia prolongada, como parte de los tratamientos indicados para la DA, además de los inmunosupresores sistémicos. En un metaanálisis italiano de 2016, sólo se detectó un mayor riesgo de desarrollar

carcinomas basocelulares y no carcinomas espinocelulares ni melanomas.³ Los pacientes portadores de DA con características fenotípicas de riesgo para la carcinogénesis solar deben evitar la sobreexposición a los rayos ultravioleta.

Infecciones

Las infecciones dermatológicas son complicaciones frecuentes y recurrentes en la DA, por estar alterados la función de barrera cutánea (BC) y el sistema inmune. Los agentes etiológicos son variados, con predominio de estafilococos, estreptococos, herpes virus (incluye al eccema herpético), virus Coxsackie y *Molluscipoxvirus*, además de una alta prevalencia de verrugas vulgares.¹ Las dermatofitias no son infrecuentes, especialmente por el uso tópico de corticoides de alta potencia (se incluye a la tiña incógnita).

Las infecciones a nivel general, como verdaderas comorbilidades, son más raras; se mencionan la otitis media, la faringitis por estreptococo, las infecciones de las vías respiratorias y urinarias, la endocarditis infecciosa⁴⁻⁵, la varicela y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹ Los tratamientos inmunosupresores también colaboran con el desarrollo de las mismas.

La **dermatitis por contacto** es más frecuente en los atópicos.

Oculares

Se describen queratoconjuntivitis estacional (primavera), queratoconjuntivitis atópica (observada en adultos), blefaritis, catarata subcapsular, queratocono y despegamiento de retina, entre otros.

Sobrepeso y obesidad

Zhang y cols.⁶ en un metaanálisis de 30 publicaciones, proponen que la vida sedentaria que suelen llevar estos pacientes, así como la fatiga y las alteraciones del sueño, conducirían al sobrepeso/obesidad y a enfermedad coronaria en adultos de EEUU y Asia, pero no de Europa. Se podría entender a la obesidad como un estado inflamatorio crónico de bajo grado (con participación de adipocinas, etc.), que podría afectar en forma directa el camino inflamatorio de la DA; por lo que el sobrepeso/obesidad podría disparar o empeorar la DA (o a la inversa, la DA llevar al sedentarismo y al sobrepeso). La DA se vería beneficiada con la pérdida de peso.⁶ El sobrepeso y la obesidad en la DA no son tan significativos como en la psoriasis.

Cardiovascular

Se atribuye a la disfunción plaquetaria y a la disminución de la fibrinólisis como causas que pueden contribuir a la formación de embolias en la DA, particularmente en las formas severas de la enfermedad.⁷ Fjellhaugen-Hjuler y cols., en Dinamarca,⁸ encontraron que los pacientes con DA severa de larga data tienen una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular con calcificación de un vaso coronario en un 45 % (15 % para pacientes de control) y concluyeron que la DA aumenta el riesgo de enfermedad coronaria con bajas posibilidades de infarto. En Alemania se describió que el riesgo de angina de pecho, hipertensión y enfermedad arterial periférica es muy modesto, sin detección de un mayor riesgo de infarto de miocardio ni accidente cerebrovascular en comparación con la población general.⁹ En Canadá y EEUU¹⁰⁻¹¹ no encontraron incrementado el riesgo cardiovascular en personas con DA, menos aún en mujeres; involucran al sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2, las dislipidemias y las alteraciones del sueño como factores individuales para desarrollar una enfermedad cardiovascular, más que a la propia DA.

Comorbilidad neuropsiquiátrica

Las personas con DA crónica y severa padecen no solo de la dermatosis y el prurito -que en muchos casos impide el sueño y, con ello, un descanso reparador-, sino también sufren por su aspecto físico, con rechazo social, deterioro de la autoestima y de la calidad de vida en general. Toda la familia está enferma en menor o mayor grado. La piel es un órgano de expresión y regulación de los sentimientos en jóvenes y adultos, que en los pacientes con DA se ven alterados.

Entre las comorbilidades neuropsiquiátricas se describen la depresión, la ansiedad, la somatización, el autismo, las alteraciones de la atención, la hiper o hipoactividad; además, en adultos con DA severa aflora en un 15 % la ideación suicida, con una prevalencia de intentos de 6,6 %.¹² El déficit de atención y la hiperactividad (DHA) son las alteraciones más frecuentes y están relacionadas con la extensión de la dermatosis y el tiempo de evolución.¹³ En un metanálisis donde estudiaron a niños con DHA, se encontró un predominio de pacientes atópicos, especialmente asmáticos y con DA moderada-severa; esto no ocurría en niños con alergia alimentaria.¹⁴ Para Strom y cols.,¹⁵ las personas con DA, tanto niños como adultos, tienen un riesgo aumentado de padecer DHA. Thyessen y cols.¹⁶ en un estudio realizado en Dinamarca, encontraron que la DA se asocia a ansiedad, depresión e ideación suicida (no

así a suicidios), pero que no son motivo de un mayor número de consultas psiquiátricas ni de hospitalización.

En Taiwán se ha descrito mayor prevalencia de ansiedad que de depresión entre jóvenes y adolescentes con DA, sin diferencias entre las tasas de estas comorbilidades entre los adultos.¹⁷ En EEUU se detectan síntomas de depresión en 1 de cada 3 adultos con DA y, de ellos, 1 de cada 3 tienen criterios mayores de trastorno depresivo.

Existe una fuerte asociación entre la DA y las alteraciones psiquiátricas en la población infantil de EEUU,¹⁸ que se correlaciona con la severidad de la dermatosis, la ansiedad de los familiares y los factores socioeconómicos, en el contexto de las alteraciones del sueño, la intensidad del prurito y a la propia inflamación de la DA.

Se recomienda la consulta con Salud Mental en todos los pacientes con DA moderada y comorbilidad neuropsiquiátrica.

Odontología

La DA severa en niños aumenta la utilización de los sistemas de salud e incrementa el riesgo de problemas odontológicos, incluyendo gingivorragia y odontalgia, posiblemente en relación con una higiene dentaria deficiente, además de las condiciones inmunológicas de estos pacientes y los tratamientos recibidos para su dermatosis. La presencia de caries no parece significativa.¹⁹

Enfermedades autoinmunes

Las células T *helper* están involucradas en la patogenia de la DA y las enfermedades autoinmunes.²⁰ Wu y cols., en Taiwán, observaron una asociación significativa entre la DA y el lupus eritematoso sistémico, especialmente en mujeres jóvenes, ya que ambas enfermedades se caracterizan por disfunciones inmunes similares.²⁰

Se ha descrito DA asociada a alopecia areata y vitiligo,²¹ artritis reumatoidea (AR) y a enfermedad inflamatoria intestinal,²² por anormal regulación Th1 y Th2, como se observa en la DA. En un estudio realizado en Dinamarca,²³ observaron que las comorbilidades estarían relacionadas con la severidad y el curso crónico de la DA, especialmente en lo referido al consumo de ansiolíticos (por las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas). Detectaron también mayores tasas de tabaquismo y alcoholismo que en la población general, pero menores que en los pacientes con psoriasis. En el mismo estudio,

la asociación con enfermedad inflamatoria intestinal y AR fue poco significativa y no se encontró relación con la diabetes mellitus ni la enfermedad cardiovascular, a diferencia de lo referido por otros autores.²³ A la diabetes mellitus se la vincula más con el uso prolongado de corticoides que con la propia DA.

Los profesionales intervinientes deben estar atentos para detectar todas estas posibles asociaciones en los pacientes con DA en forma temprana, para evitar los factores desencadenantes que puedan precipitarlas o agravarlas.

1.5 Diagnósticos diferenciales

La DA posee un fenotipo clínico muy heterogéneo, dependiendo de la edad de inicio, la localización,

la extensión, el tiempo de evolución, el aspecto clínico de las lesiones dermatológicas en ese momento, la intensidad de la sintomatología, etc., además del endofenotipo. Es por ello que los diagnósticos diferenciales posibles que se van sucediendo en el tiempo son tan variados.

Otra forma de agrupar los diagnósticos diferenciales podría ser de acuerdo con las lesiones elementales cutáneas, siempre acompañadas de prurito: eritemato-vesiculosas, eritemato-escamo-costrosas, eritemato-escamosas, placas eritematosas, pápulas, seropápulas, liquenificación, etc. o también por sus ubicaciones topográficas (áreas salientes, pliegues, periorificiales, manos y pies, etc.) La consulta y la evaluación de la dermatosis por un experto y el estudio histopatológicos, son fundamentales en casos dudosos o refractarios a tratamientos correctamente instituidos (tabla 4).

Referencias 1.4 y 1.5

1. Brunner P, Silverberg J, Guttman-Yassky E, *et al.* Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 18-25
2. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J *et al.* Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 922-1002
3. Gandini S, Stanganelli I, Palli D, *et al.* Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis. *J Dermatol Sci.* 2016; 84: 137-143
4. Fukunaga N, Okada Y, Konishi Y, *et al.* Pay attention to valvular disease in the presence of atopic dermatitis. *Circ J.* 2013; 77: 1862-1866
5. Patel D, Jahnke M. Serious complications from *Staphylococcal aureus* in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32: 792-796
6. Zhang A, Silverberg J. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 606-616
7. Ascott A, Yu A, Schmidt M, *et al.* Association between eczema and major cardiovascular outcomes in population-review protocol. *BMJ Open.* 2017; 7(9): e-017979
8. Fjellhaugen Hjuler K, Böttcher M, Vestergaas C, *et al.* Increased prevalence of coronary artery disease psoriasis and severe atopic dermatitis. *Am J Med.* 2015; 128: 1325-1334
9. Standl M, Tesch F, Baurecht H, *et al.* Association of atopic dermatitis with cardiovascular risk factors and diseases. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1074-1081
10. Ducker A, Qureshi A, Drummer T, *et al.* Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian partnership for Tomorrow Project. *Br J Dermatol.* 2017; 117: 1043-1051
11. Drucker A, Li W, Cho E, *et al.* Atopic dermatitis is not independently associated with non-fatal myocardial infarction or stroke among US women. *Allergy.* 2016; 71: 1496-500.
12. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, *et al.* Suicidal ideation in adult patients with atopic dermatitis: A German cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 1189-1195
13. Schmitt J, Romanos M, Schmitt N, *et al.* Atopic eczema and attention-deficit / hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA* 2009; 301: 724-726
14. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, *et al.* Allergic disease in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry* 2017; 17: 120-131
15. Strom M, Fishbein A, Paller A, *et al.* Association between AD and attention deficit hyperactivity disorder in US children and adults. *Br J Dermatol.* 2016; 175(5): 920-929
16. Thyssen J, Hamann C, Linneberg A, *et al.* Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with hospitalization or suicide. *Allergy* 2018; 73(1): 214-220
17. Yu S, Silverberg J. Association between atopic dermatitis and depression in US adults. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 83-86
18. Yaghmale P, Koudelka C, Simpson E. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 428-433
19. Silverberg J, Simpson E. Association between severe eczema in children and multiple conditions and increased healthcare utilization. *Pediatric Allergy Immunol* 2013; 24: 476-486
20. Wu L, Hwang C, Chung P, *et al.* Autoimmune disease comorbidities in patients with atopic dermatitis: a nationwide case-control study in Taiwan. *Pediatric Allergy Immunol* 2014; 24: 586-582
21. Mohan G, Silverberg J. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 522-528
22. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H *et al.* Atopic dermatitis is associated with an increase risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:130-136
23. Egeberg A, Andersen Y, Gislason G *et al.* Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy* 2017; 72: 783-791

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales de la DA en los niños (N) y los adultos (A)

Dermatosis crónicas		Inmunodeficiencias primarias	
Dermatitis seborreica	N y A	Síndrome de Wiskott-Aldrich	N
Dermatitis por contacto (alérgica o irritativa) (°)	N y A	Síndrome de hiperinmunoglobulina E	N
Psoriasis (especialmente palmoplantar)	A > N	Inmunodeficiencia combinada severa	N
Dermatitis (eccema) numular (#)	A > N	Aplasia tímica congénita (Di George)	N
Eccema microbiano/micótico	A > N	Hipogammaglobulinemia ligada al X	N
Eccema asteatósico (<i>craquelé</i>)	A	Inmunodeficiencia común variable	A y N
Liquenificación (liquen simple crónico)	A > N	Deficiencia de IgA	N
Liquen plano (córneo) hipertrófico	A	Ataxia telangiectásica	N
Prurigo (no se incluye el prurigo-eccema de Besnier) (#)	N y A	Enfermedades autoinmunes	
Pitiriasis rubra pilaris	N y A	Dermatitis herpetiforme	A
Urticaria	N y A	Pénfigo foliáceo	A
Dishidrosis (#)	N y A	Dermatomiositis	A y N
Eccematide acromiante (#)	N	Lupus eritematoso sistémico	A > N
Dermatosis plantar juvenil (#)	N	Metabólicas y genéticas	
Dermatitis perioral (#)	N	Acrodermatitis enteropática	N
Eccema del molusco (#)	N	Pelagra	A
Amiloidosis cutánea primaria (maculosa y liquen amiloideo)	A	Fenilcetonuria	N
Mixedema circunscripto pretibial	A	Enfermedad de Hartnup	N
		Síndrome de Netherton	N
		Displasias ectodérmicas	N
		Ictiosis vulgar (°)	N
		Queratosis folicular (pilar) (#)	N
		Eritroqueratodermia variabilis	N
		Otras	
		Farmacodermias (tipo exantemáticas o eccematosas)	N
		Eritema multiforme	A y N
		Erupción polimorfa solar	A y N
		Injerto contra hospedero	A y N
Infecciones			
Sarna	N y A		
Dermatofitosis	N y A		
Candidosis mucocutánea neonatal	N		
Impétigo	N		
Dermatitis bacteriana perianal (#)	N		
Eccema herpético (Kaposi) (*)	N		
Moluscos contagioso (*)	N		
VIH	A > N		
HTLV-1 (asociada a dermatitis infectiva)	N		
Síndrome de Gianotti-Crosti	N		
Sífilis congénita	N		
Malignidades			
Micosis fungoide clásica: estadios maculoso y en placa	A		
Micosis fungoide (variedad acromiante)	N		
Histiocitosis a células de Langerhans	N		
Papulosis linfomatoidea	A		
Pitiriasis liquenoide	A y N		

Importante: muchas de las dermatosis que se incluyen como diagnóstico diferencial, en realidad corresponden al espectro de la DA (#) y otras son asociaciones frecuentes (°) o complicaciones (*), no verdaderos diagnósticos diferenciales

[Tabla adaptada y modificada de Bieber T y Bussmann C. Capítulo 12. Bologna JL, Jorizzo JL, Schjæffer JV (eds). Elsevier Saunders editores. Tercera edición. 2012, pág.212]

1.6 Clasificación y severidad de la DA

Índices de severidad

Se han propuesto diferentes escalas de severidad para la DA. Las más usadas son el índice SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), el EASI (Eczema Area and Severity Index), el IGA (Investigator's Global Assessment) y el SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis), pero ninguno de ellos ha mostrado una sensibilidad y especificidad confiable como para monitorear la enfermedad.

Los marcadores de pronóstico tampoco son consistentes, aunque los niveles de IgE sérica eleva-

dos y las mutaciones del gen *FLG* predicen una enfermedad más severa. Sin embargo, no se recomienda el seguimiento con el monitoreo de los niveles de IgE.

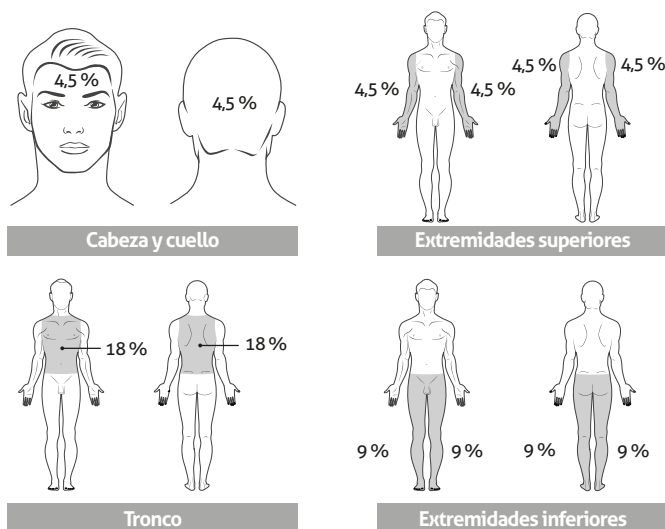
El SCORAD¹ (figura 5), creado por un grupo de expertos, sería el más aceptable, pues aporta elementos objetivos (signos evaluados por el médico) y subjetivos (prurito, pérdida de sueño). Sin embargo, con criterio práctico, se requiere un score más fácil de obtener y aceptado por la mayoría de los expertos, como el EASI, (figura 6) que se puede leer en el teléfono celular, con lo cual se encuentra fácilmente disponible. La escala de prurito se califica de 1 a 10 puntos y es también fácil de aplicar.

SCORing Atopic Dermatitis

Evalúa la extensión y la intensidad de la DA, y además incluye síntomas subjetivos como son el prurito y los trastornos del sueño.

¿Cómo calcular el SCORAD?

A. ESTIMAR LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD (SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA)



- Se utiliza la regla del 9 para calcular el área afectada "A" (valor máximo de 100 %)
- Se suma el porcentaje de cada área.

Cabeza y cuello (cara anterior)	4,5 %
(cara posterior)	4,5 %
Extremidades superiores	4,5 % cada cara
Extremidades inferiores	9 % cada cara
Cara anterior del tronco	18 %
Espalda	18 %
Genitales	1 %

B. INTENSIDAD DE LOS SIGNOS. Seleccionar un área representativa con DA.

Para esta área, evaluar la severidad de los siguientes signos:

0	Ausente
1	Leve
2	Moderado
3	Severo

- Eritema
- Edema/papulación
- Exudación/formación de costras
- Excoriación
- Liquenificación - Engrosamiento de la piel
- Xerosis: se evalúa en un área donde no hay inflamación

Sumar el valor de gravedad para obtener el valor "B" (valor máximo de 18).

C. SÍNTOMAS SUBJETIVOS.

El prurito y el insomnio son valorados por el paciente utilizando una escala visual de 0 a 10. Estos síntomas dan el valor "C" (valor máximo de 20).

PUNTUACIÓN TOTAL:
A/5 + 7B/2 + C

INTERPRETACIÓN SUGERIDA DEL PUNTAJE SCORAD

<25 puntos
DA leve

25-50 puntos
DA moderada

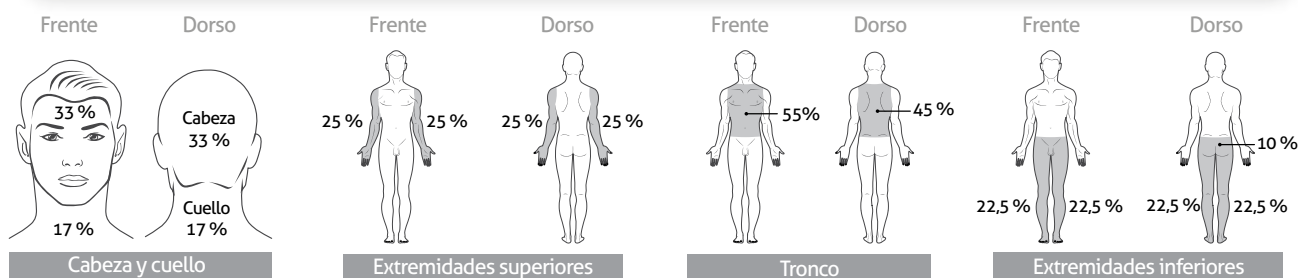
>50 puntos:
DA severa

El puntaje máximo es 103

Figura 5. Versión en castellano del sistema SCORAD. Adaptada y modificada de Budiño Torres S, et al. Asociación Asturiana de Pediatría de Atención Primaria. Disponible en: <http://bit.ly/2mdestd> (consultado en septiembre de 2019)

SCORE EASI

[1] Se determina la extensión (área) de afectación por DA del paciente, asignando un puntaje de 0 a 100 a cada una de 4 regiones corporales. Se consideran los porcentajes de relevancia de frente y dorso de acuerdo a la imagen siguiente:



Así, se asigna un puntaje de 0 a 6 para cada área según la siguiente relación:

% de compromiso	0 %	1 - 9 %	10 - 29 %	30 - 49 %	50 - 69 %	70 - 89 %	90 - 100 %
Score	0	1	2	3	4	5	6

[2] Se calcula la severidad en las 4 regiones del eritema, el edema/papulación, la excoriación y la liquenificación, asignando un valor de 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado) y 3 (severo) a cada lesión.

[3] Se suma el puntaje de cada uno de estos 4 signos en cada área, multiplicándolo por la extensión del compromiso en dicha área y por un factor específico para cada área (0,1 para la cabeza y el cuello; 0,3 para el tronco; 0,2 para las extremidades superiores y 0,4 para las extremidades inferiores). Se establece un puntaje final para cada una de las 4 regiones corporales que, sumadas, establecen el puntaje final y permiten la siguiente interpretación:

Puntuación	Interpretación
0	Sin lesiones
0,1 a 1,0	Casi sin lesiones
1,1 a 7,0	Enfermedad leve
7,1 a 21,0	Enfermedad moderada
21,1 a 50,0	Enfermedad severa
50,1 a 72,0	Enfermedad muy severa

Figura 6. Score EASI. Adaptada y modificada de EASI USer Guide HOME - *Harmonising Outcome Measures for Eczema website*. Disponible en: <http://bit.ly/33wRZr9> (consultado en octubre de 2019)

Se interpreta a la exacerbación como un estado clínico de empeoramiento, agudo, ya sea en la clínica, con extensión de las lesiones, como en la subjetividad, como el aumento del prurito.

Siguiendo los conceptos de la guía italiana ², se define como severidad a una DA persistente con un score EASI ≥ 16 , o de hasta 16 puntos pero con alguna de las siguientes condiciones:

- Localización en cara, manos o genitales
- Prurito con valor numérico > 7 puntos
- Disturbios del sueño > 7 puntos
- Calidad de vida empeorada con un índice > 10 puntos

Por otra parte, el Índice de Calidad de Vida Dermatológico (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*) está diseñado para mayores de 16 años y se obtiene mediante un cuestionario completado por cada paciente. El modelo de dicho cuestionario se encuentra en la figura 7; para las opciones “muchísimo”, “mucho”, “poco” y “nada” se asignan 3, 2, 1 o 0 puntos, respectivamente. La pregunta 7 se califica con 3 puntos; las opciones “no relevante” o “sin respuesta” se computan con cero puntos.

El puntaje se calcula sumando el valor de cada pregunta. La puntuación total tiene un valor mínimo de 0 y un máximo de 30: a mayor puntaje,

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA - DERMATOLOGÍA

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

1.	Durante la última semana, ¿ha sentido picazón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida ?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	
2.	Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	
3.	Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín ?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
4.	Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
5.	Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa ?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
6.	Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
7.	Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
	Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios ?	Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	
8.	Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares ?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
9.	Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual ?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
10.	Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias.

Figura 7. Versión en castellano del *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) [adaptado de Finlay AY y Khan GK, 1992]

menor calidad de vida. También puede expresarse como el porcentaje del máximo puntaje posible (30 puntos) (tablas 5 y 6)

Tabla 5. Interpretación del DLQI (*)

0-1: Sin efectos sobre la calidad de vida
2-5: Efecto mínimo en la calidad de vida
6-10: Efecto moderado en la calidad de vida.
11-20: Efecto severo en la calidad de vida.
21-30: Efecto muy severo en la calidad de vida.

(*) No se considera el cuestionario con dos o más preguntas sin responder. Si se seleccionan dos o más opciones, se registra la de mayor puntaje. Si la respuesta se ubica justo entre dos casilleros, se registra el de menor puntaje.

Tabla 6. Interpretación detallada del DLQI

Dominio	Preguntas	Puntaje máximo (*)
Síntomas	1 y 2	6
Actividad cotidiana	3 y 4	6
Ocio, recreación	5 y 6	6
Trabajo, escuela	7 (**)	3
Relaciones personales	8 y 9	6
Tratamiento	10	3

(*) Los resultados pueden expresarse como porcentajes. Las preguntas sin respuesta equivalen a cero puntos.

(**) Si la pregunta N° 7 es "Sí", el puntaje es de 3. Si la respuesta es "No", o "No relevante" y luego "Mucho" o "Poco", se considera respectivamente un puntaje de 2 o 1.

Referencias 1.6

1. Stalder JF, Taieb A, *et al.* Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31. 2. Calzavara-Pinton P, Cristaudo A, Foti C, *et al.* Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (IIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADDI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAIA). *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; 153(2): 133-145

1.7 Otras herramientas de evaluación

Dado que la DA es una enfermedad con afectación multimodal y en la cual cada paciente puede tener un dominio afectado predominantemente sobre otro, es importante valorar el impacto de la enfermedad a través de distintas herramientas. Asimismo, es fundamental contar con las mismas para evaluar el efecto de una nueva intervención terapéutica (tabla 7).

Tabla 7. Herramientas de evaluación de la DA

Score	Descripción	Valoración de la severidad	Signos y síntomas evaluados
IGA (<i>Investigator's Global Assessment</i>)	Escala de 5 puntos que evalúa la severidad de la enfermedad general en un momento dado	0 = claro 1 = casi claro 2 = leve 3 = moderada 4 = severa	Lesiones cutáneas clínicamente evidentes
EASI (descrito con detalle en el apartado anterior)	Evalúa la extensión de la enfermedad (en diferentes regiones del cuerpo) y la intensidad de los signos clínicos	Puntaje máximo: 72	Lesiones cutáneas clínicamente evidentes
SCORAD (descrito con detalle en el apartado anterior)	Evalúa la extensión de la enfermedad, la severidad según los signos clínicos y los síntomas subjetivos percibidos por el paciente	Puntaje máximo: 103 > 50: DA severa < 20: DA leve	Lesiones cutáneas clínicamente evidentes Prurito Sueño
DLQI (descrito con detalle en el apartado anterior)	Cuestionario de 10 preguntas. Evalúa el impacto de la enfermedad en la vida cotidiana de los pacientes	Puntaje máximo = 30 Mayor a 10 se considera impacto significativo	Calidad de vida
Escala numérica o analógica de afectación del sueño	Escala que los pacientes usan para informar la alteración del sueño durante un período dado		Sueño
Escala analógica visual	Escala que los pacientes usan para informar la intensidad del prurito durante un período		Prurito
POEM (<i>Translating Patient-Oriented Eczema Measure</i>)	Cuestionario de 7 preguntas para medir la severidad informada por el paciente de la DA	Puntaje máximo: 28	Impacto de la enfermedad Prurito Sueño
EQ-5D (<i>EuroQol-5D</i>)	Mide el estado de salud en la que se incluyen 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor/molestia y ansiedad/depresión		Dolor Ansiedad/depresión Calidad de vida
HADS (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)	Cuestionario de 14 preguntas para evaluar la ansiedad y depresión del paciente	Puntaje máximo: 21	Depresión Ansiedad

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
(Cuestionario para adultos y niños)

Datos del paciente:	Fecha:
	Total (máximo 28):

Por favor encierre en un círculo su respuesta para cada una de las siete preguntas. Los niños pequeños deben llenar el cuestionario con ayuda de sus padres. Por favor deje en blanco cualquier pregunta que no sea capaz de responder.

1. En la última semana, ¿cuántos días usted/su hijo ha tenido picazón a causa del eczema?

Ningún día 1-2 días 3-4 días 5-6 días Todos los días

2. En la última semana, ¿cuántas noches el sueño de usted/su hijo se ha perturbado a causa del eczema?

Ningún día 1-2 días 3-4 días 5-6 días Todos los días

3. En la última semana, ¿cuántos días la piel de usted/su hijo ha sangrado a causa del eczema?

Ningún día 1-2 días 3-4 días 5-6 días Todos los días

4. En la última semana, ¿cuántos días la piel de usted/su hijo ha “aguado” o exudado a causa del eczema?

Ningún día 1-2 días 3-4 días 5-6 días Todos los días

5. En la última semana, ¿cuántos días la piel de usted/su hijo se ha agrietado a causa del eczema?

Ningún día 1-2 días 3-4 días 5-6 días Todos los días

6. En la última semana, ¿cuántos días la piel de usted/su hijo se ha descamado a causa del eczema?

Ningún día 1-2 días 3-4 días 5-6 días Todos los días

7. En la última semana, ¿cuántos días la piel de usted/su hijo se ha sentido seca o áspera a causa del eczema?

Ningún día 1-2 días 3-4 días 5-6 días Todos los días

Figura 8. Versión en español del cuestionario *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) [adaptado de Charman CR et al, 2004]

HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE

Versión original de Zigmond y Snaith, 1983

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde de prisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

1. Me siento tenso o nervioso.

- Todos los días
- Muchas veces
- A veces
- Nunca

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba.

- Como siempre
- No lo bastante
- Sólo un poco
- Nada

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder.

- Definitivamente y es muy fuerte
- Sí, pero no es muy fuerte
- Un poco, pero no me preocupa
- Nada

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas.

- Al igual que siempre lo hice
- No tanto ahora
- Casi nunca
- Nunca

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones.

- La mayoría de las veces
- Con bastante frecuencia
- A veces, aunque no muy a menudo
- Sólo en ocasiones

6. Me siento alegre.

- Nunca
- No muy a menudo
- A veces
- Casi siempre

7. Puedo estar sentado confortablemente y sentirme relajado.

- Siempre
- Por lo general
- No muy a menudo
- Nunca

8. Me siento como si cada día estuviera más lento.

- Por lo general, en todo momento
- Muy a menudo
- A veces
- Nunca

9. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago.

- El Nunca
- En ciertas ocasiones
- Con bastante frecuencia
- Muy a menudo

10. He perdido interés en mi aspecto personal.

- Totalmente
- No me preocupo tanto como debiera
- Podría tener un poco más de cuidado
- Me preocupo al igual que siempre

11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme.

- Mucho
- Bastante
- No mucho
- Nada

12. Me siento optimista respecto al futuro.

- Igual que siempre
- Menos de lo que acostumbraba
- Mucho menos de lo que acostumbraba
- Nada

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico.

- Muy frecuentemente
- Bastante a menudo
- No muy a menudo
- Rara vez

14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión.

- A menudo
- A veces
- No muy a menudo
- Rara vez

Marque con una cruz como esta X la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

No tengo problemas para caminar

Tengo algunos problemas para caminar

Tengo que estar en la cama

Cuidado-Personal

No tengo problemas con el cuidado personal

Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo

Soy incapaz de lavarme o vestirme solo

Actividades de Todos los días (ej. trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)

No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días

Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días

Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días

Dolor/Malestar

No tengo dolor ni malestar

Tengo moderado dolor o malestar

Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

No estoy ansioso/a ni deprimido/a

Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a

Estoy muy ansioso/a o deprimido/a

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice "su estado de salud hoy," hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

Su estado de salud hoy

Mejor estado de salud imaginable
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Peor estado de salud imaginable

Como las respuestas son anónimas, la información personal que le pedimos a continuación nos ayudará a valorar mejor las respuestas que nos ha dado.

1. ¿Tiene usted experiencia en enfermedades graves? (conteste a las tres situaciones)

	Si	No	
en usted mismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	POR FAVOR PONGA UNA CRUZ EN LA CAJITA
en su familia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
en el cuidado de otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

2. ¿Cuántos años tiene?

3. Es usted:

	Varán	Mujer	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

4. Es usted:

Fumador	<input type="checkbox"/>	POR FAVOR PONGA UNA CRUZ EN LA CAJITA
Ex-fumador	<input type="checkbox"/>	
Nunca ha fumado	<input type="checkbox"/>	

5. ¿Trabaja o ha trabajado en servicios de salud o sociales?

	Si	No	POR FAVOR PONGA UNA CRUZ EN LA CAJITA
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Si ha contestado sí, ¿en calidad de qué?

6. ¿Cuál es su principal actividad actual?

empleado o trabaja para si mismo	<input type="checkbox"/>	POR FAVOR PONGA UNA CRUZ EN LA CAJITA
retirado o jubilado	<input type="checkbox"/>	
tareas domésticas	<input type="checkbox"/>	
estudiante	<input type="checkbox"/>	
buscando trabajo	<input type="checkbox"/>	
otros (por favor especifique)	<input type="checkbox"/>	

7. ¿Nivel de estudios completados?

Leer y escribir	<input type="checkbox"/>	POR FAVOR PONGA UNA CRUZ EN LA CAJITA
Elemental, intermedia	<input type="checkbox"/>	
Secundaria, vocacional	<input type="checkbox"/>	
Universidad	<input type="checkbox"/>	

8. Si conoce su código postal, por favor escríbalo aquí:

Figura 10. Versión en castellano del cuestionario EQ-5D [adaptado y modificado de Grupo EuroQoL]

Conclusiones

- Los métodos actuales de medición son limitados.
- Ninguno de ellos contempla todos los signos y síntomas de la enfermedad.
- La severidad de la DA debe ser medida a través de una combinación de scores.
- Se considera también el impacto completo en la calidad de vida en estos pacientes.

Referencias 1.7

1. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure: Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. Arch Dermatol. 2004; 140: 1513-1519. 2. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983; 67(6): 361-70. 3. Versión en Español del Cuestionario EQ-5D. Disponible en: <https://bit.ly/34UF9oN> (consultado en abril de 2020)

1.8 Herramientas y aplicaciones *online*

Con la evidente ventaja que conlleva la simplificación y la mejoría de la evaluación de los pacientes, hay actualmente disponibles múltiples aplicaciones para realizar el cálculo de las escalas SCORAD, EASI y POEM, entre otras. A modo de ejemplos se exponen a continuación algunas de ellas:

El SCORAD puede realizarse en 2 soportes :

Nuevo ! Soporte multimedia: el programa SCORAD



La puntuación de la evaluación ayuda al médico a gestionar y tratar mejor al paciente. Este nuevo applet tiene en cuenta las diferencias entre tres tipos de piel (blanca, oscura y asiática), y ofrece la posibilidad de hacer fotos de las lesiones significativas. Además, este programa permite exportar los datos del paciente en un formato Excel o PDF para poder archivar el SCORAD calculado en su informe médico.

Esta aplicación le permite evaluar rápidamente y registrar el SCORAD de sus pacientes en cada visita, durante la consulta.

Si lo necesita, puede servirse de las ilustraciones para clasificar los síntomas (todos los tipos de pieles).



Disponible en: <http://bit.ly/2kucVyq>

Figura 11. Soporte multimedia: el programa SCORAD. Sitio web de *Fondation Dermatite Atopique (Recherche & Éducation)*. Disponible en: <http://bit.ly/2kucVyq> (consultado en septiembre de 2019)



The screenshot shows the EASIScore.com website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Home, Patients, About, and Contact, along with a Login button. The main heading is "EASIScore.com". Below this, a sub-heading reads: "Calcule rápidamente el área del eccema y el índice de gravedad para reducir la gravedad de la dermatitis atópica". A note states: "Para cada área del cuerpo, haga clic o toque los distintos selectores. La puntuación EASI se actualizará aquí". There is a large blue input field labeled "EASI Score:" with a "Save" button to its right. Below this is a green section titled "Información del paciente" with a "+" icon. Underneath, there are two input fields: "Número de identificación del paciente" and "Edad del paciente".

Figura 12. Calculadora online del puntaje EASI. Sitio web EASIScore.com Disponible en: <http://bit.ly/2kySuk5> (consultado en septiembre de 2019)

Referencias 1.8

1. Fondation Dermatite Atopique (Recherche & Éducation). Disponible en: <http://bit.ly/2kucVyq> (consultado en septiembre de 2019)
2. EASIScore.com (versión en español). Disponible en: <http://bit.ly/2kySuk5> (consultado en septiembre de 2019)
3. Easy EASI App. Disponible en: <http://bit.ly/2kSjRG4> (consultado en septiembre de 2019)



Figura 13. Aplicación Easy EASI App. Disponible en: <http://bit.ly/2kSjRG4> (consultado en septiembre de 2019)

Epidemiología

2.1 Prevalencia

Una gran cantidad de estudios han evaluado la epidemiología de la DA en diferentes países del mundo. Sin embargo, resulta difícil compararlos ya que hay disparidad en los diseños de los estudios, la metodología y las definiciones.

Los datos de prevalencia del estudio multicéntrico internacional ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)¹ en la fase 3 encontró una variación muy amplia en los resultados de la prevalencia de DA. En niños de entre 13 y 14 años, la prevalencia va desde el 0,9 % en la India al 22,5 % en Ecuador y de 0,2 % en China a 24,6% en Colombia en la población de entre 6 y 7 años. El promedio de Latinoamérica fue del 10 % en los niños más pequeños y de 8,3 % en los adolescentes. En nuestro país (donde participaron centros de Córdoba, Rosario, Salta y Neuquén) se estimó una prevalencia de 6,4 % en la población de entre 6 y 7 años y de 7,2 % en la población de entre 13 y 14 años.¹

Cuando se compara la prevalencia de la fase 1 y de la fase 3 del estudio ISAAC, los datos demuestran un incremento en la población de entre 6 y 7 años tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo; en el grupo etario de entre 13 y 14 años, esto se observó solamente en los países desarrollados.² Coincidente con el estudio ISAAC, otros trabajos han demostrado que la prevalencia de DA es mayor en los países desarrollados.¹⁻⁴

Otros estudios internacionales demuestran que la prevalencia es mayor en los grupos económicos más favorecidos⁵⁻⁶ con una ligera tendencia a afectar más al sexo femenino⁷, mientras otros no encuentran esta asociación.^{2, 7-8}

En estudios de DA en adultos, se encontró una prevalencia de entre 2 y 6,9 %⁹⁻¹³, pero estudios más recientes en Estados Unidos encontraron valores de entre 10,2 % en 2010¹⁴ y 7,2 % en 2012¹⁵.

Con respecto a la severidad, la mayoría de los estudios poblacionales publicados no usaron scores de severidad (SCORAD o EASI) y se basan principalmente en autorreportes. En Estados Unidos, el análisis de encuestas de los años 2008 y 2009 informó que un 25 % de los niños presentaban una forma moderada de la enfermedad y un 7 %, enfermedad grave.¹⁶⁻¹⁷ Si bien la prevalencia de la DA disminuye con la edad, la proporción de formas moderadas (de 0 a 11 años de edad: 24,7 %; de 12 a 17 años: 29,1 %) y graves (de 0 a 11 años: 6,7 %; de 12 a 17 años: 8,4 %) se incrementa con la edad. Un estudio Inglés que evaluó 1760 niños con diagnóstico médico de DA encontró que el 84 % de los niños tenían formas leves y el 2 %, formas graves.¹⁸

Por último una encuesta de hogares que evaluó 42249 niños y adultos en 1998, reportó que un 30 % presentaba DA leve, un 53% DA moderada y un 18 % DA grave.¹⁹ En este trabajo pudo haber un sesgo de participación en la encuesta, ya que aquellos con cuadros más graves son más propensos a participar, hecho que explica el alto porcentaje de las formas moderadas y graves.²⁰

Costos de la DA

La DA produce una importante morbilidad y fue encontrada como la enfermedad de la piel que produce la mayor discapacidad por año de vida.²¹⁻²²

Los costos pueden variar dependiendo de las diferentes regiones y sistemas de salud. Los primeros estudios estimaban un costo directo de 364 millones de dólares por año en 1993²³ y 3800 millones de dólares por año en 2002²⁴, pero posiblemente los costos de la DA estén subestimados²⁰ ya que no se evaluaron, entre otros, los costos indirectos como los gastos producidos por las enfermedades concomitantes, la pérdida de días laborales o escolares y el costo de los emolientes que no tienen reembolso por los sistemas de salud en muchos países.

Historia natural

La DA comienza con frecuencia en los primeros años de vida y se observa primariamente durante la lactancia, reportándose que el 45 % de los pacientes comienza con sus síntomas en los primeros 6 meses de vida, el 60 % durante el primer año y el 85 % antes de los 5 años.²⁵

Los estudios de la década de 1990 describieron que la enfermedad desaparecía alrededor de los 2 ó 3 años de edad²⁶; sin embargo, estudios más recientes demostraron que el 43,2 % de los niños que comenzaron con síntomas durante los primeros 2 años de vida mostraron una remisión completa, pero el 18,7 % continuaron con síntomas a la edad de 3 años.²⁵

En un estudio canadiense que evaluó una población de riesgo, dos tercios de los niños desarrollaron DA en los primeros 2 años de vida y sólo el 42 % tuvieron síntomas persistentes a la edad de 7 años.²⁷

Otro estudio reportó que el 37 % de los niños que tuvieron un comienzo temprano de los síntomas continuaron con los mismos a la edad de 7 años.²⁵

Hua y cols. evaluaron a 1404 niños con inicio temprano de la enfermedad; encontraron que el 48,7 % tuvo una duración de los síntomas de menos de 4 años y el 30,2 % permanecieron con síntomas después de los 8 años de edad. También reportaron que la frecuencia de remisión fue del 69,8 %.²⁸

Un estudio de seguimiento a largo plazo (20 años) de 252 niños de entre 6 y 36 meses mostró que la enfermedad se curó completamente en el 60,5 % de los niños alrededor de los 6 años de edad.²⁹ La edad de desaparición de los síntomas fue mayor en los casos más severos. Los niños con sensibilización al huevo mostraron mayor persistencia de los síntomas.

Un estudio realizado en Taiwán demostró que los niños podrían tener mayor duración de la enfermedad que las niñas en el grupo que comenzó con los síntomas más tempranamente.²⁸

Hasta el momento es difícil encontrar una respuesta clara referida a los datos epidemiológicos, los costos y la historia natural de la enfermedad en general y sobre todo en nuestro país, debido a la carencia de estudios nacionales.

2.2 Comorbilidades

Si bien la mayoría de los pacientes inician su enfermedad a temprana edad, muchos lo hacen en

la edad adulta. Hay reportes que estiman que la prevalencia de DA es similar en niños y en adultos¹, aunque estos datos de incidencia y prevalencia no son locales ya que no se dispone de ellos en nuestro país.

Tradicionalmente, a las familias de los niños que padecen DA se les dice que en la adolescencia suelen desaparecer los síntomas, lo cual les genera expectativas imprecisas y datos falsos sobre el pronóstico, perdiendo tal vez la oportunidad de intervenir en forma temprana con el tratamiento adecuado.

Hasta el momento hay datos controversiales sobre la historia natural de la enfermedad, si se resuelve definitivamente en algún momento de la vida o no lo hace nunca. Se necesitan más estudios sobre la incidencia de la DA a lo largo de la vida y si la forma de inicio en el adulto es una enfermedad diferente o no de la que se inicia en la infancia.

Los estudios genéticos y fisiológicos reflejan que estamos frente a una enfermedad sistémica y episódica que ocurre a lo largo de toda la vida. En la década pasada se han descrito varios genes involucrados en el desarrollo y mantenimiento de la BC y de la función inmune.²

La “marcha atópica” es una secuencia clínica que comienza con la DA y progresa a la alergia alimentaria, seguida por el desarrollo posterior de alergias respiratorias.³ Los pacientes con DA muchas veces presentan una xerosis como síntoma precursor de la enfermedad. Se ha demostrado una pérdida transepitelial de agua que puede predecir las manifestaciones clínicas de la DA y esto puede ser detectado ya a los 2 días de vida.⁴

Existen algunas pruebas que respaldan la hipótesis de que el deterioro de la BC y el desarrollo de DA temprana podrían tener un papel causal en el subsecuente desarrollo de sensibilización, de alergia alimentaria y de vías aéreas, como asma y rinitis, particularmente las formas severas y de inicio antes de los 6 meses.

También hay evidencia emergente de que el uso regular de emolientes profilácticos puede disminuir significativamente la expresión de la DA.

El eccema atópico es, en verdad, la manifestación más temprana de la marcha atópica y afecta aproximadamente al 20 a 30% de los bebés.⁵ Otra manifestación extremadamente grave de la marcha atópica es la alergia alimentaria. Informes recientes revelan que esta enfermedad afecta del 5 al 10% de los lactantes en la vida temprana.⁶

Aunque las enfermedades alérgicas pueden evolucionar en algunos individuos con el tiempo, actualmente no existen curas para estas afecciones.

Se ha propuesto la hipótesis de la “alergia dual”, que intenta mostrar el aumento en la prevalencia de alergia a los alimentos⁷, postulando que la exposición ambiental a alérgenos alimentarios puede llevar a la inducción de sensibilización y una subsecuente alergia alimentaria si la función de barrera de la piel en la vida temprana es deficiente o si hay inflamación de la piel, tal como ocurre en la DA. Sin embargo, la ingestión oral temprana de alérgenos puede anular este riesgo, al ayudar a promover una tolerancia inmune a los alimentos.

La DA también se ha asociado a enfermedades no alérgicas. Tal como ocurre con la psoriasis, los pacientes adultos con eccema atópico muestran incremento de los factores de riesgo cardiovascular⁸ como sobrepeso, obesidad, hábito de fumar, consumo exagerado de alcohol, hiper-

tensión arterial y estilo de vida sedentario, en comparación con los pacientes sin DA.⁹ Se han descrito también mayor riesgo de eventos coronarios y de coexistencia de placas ateromatosas, pero aún se discute si la DA es un factor de riesgo independiente para padecer enfermedad cardiovascular.¹⁰

La DA también se asocia a desórdenes psiquiátricos como depresión, ansiedad, hiperactividad, ideas suicidas, déficit de atención y trastornos del espectro autista.¹¹⁻¹² El mecanismo por el cual se produce esta asociación permanece incierto, aunque tal vez podría deberse al efecto deletéreo que ocasiona la DA en la calidad de vida por la presencia del prurito y la falta de sueño.

En una cohorte numerosa utilizando datos del *National German Health Insurance* entre 2005 y 2011, los autores reportaron que las personas menores de 40 años con DA tenían un riesgo incrementado de padecer artritis reumatoidea y/o enfermedad inflamatoria intestinal.¹³

Referencias 2.1

1. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, *et al.* Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(6):1251-8.e23. **2.** Hanifin JM, Reed ML, Eczema P, *et al.* A population based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis.* 2007; 18(2): 82-91. **3.** Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM, *et al.* Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol.* 2005; 152(4): 742-9. **4.** Kanwar AJ, De D. Epidemiology and clinical features of atopic dermatitis in India. *Indian J Dermatol.* 2011; 56(5): 471-5. **5.** Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ.* 1994; 308(6937): 1132-5. **6.** Taylor-Robinson DC, Williams H, Pearce A, *et al.* Do early-life exposures explain why more advantaged children get eczema? Findings from the U.K. Millennium Cohort Study. *Br J Dermatol.* 2016; 174(3): 569-78. **7.** Tay YK, Kong KH, Khoo L, *et al.* The prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in Singapore school children. *Br J Dermatol.* 2002; 146(1):101-6. **8.** Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(7): 1752-9. **9.** Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. *Br J Dermatol.* 2003; 148(1): 117-21. **10.** Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, *et al.* Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. *J Dermatol.* 2006; 33(11): 817-9. **11.** Marks R, Kilkenny M, Plunkett A, *et al.* The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 2. Atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1999; 140(3): 468-73. **12.** Dotterud LK, Falk ES. Atopic disease among adults in Northern Russia, an area with heavy air pollution. *Acta Derm Venereol.* 1999; 79(6): 448-50. **13.** Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, *et al.* Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. *Br J Dermatol.* 1996; 135(1): 18-9. **14.** Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, *et al.* Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(1): 56-66. **15.** Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(5): 1132-8. **16.** Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24(5): 476-86. **17.** Silverberg JI, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis.* 2014; 25(3):107-14. **18.** Emerson RM, Williams HC, Allen BR. Severity distribution of atopic dermatitis in the community and its relationship to secondary referral. *Br J Dermatol.* 1998; 139(1): 73-6. **19.** Hanifin JM, Reed ML, Eczema P, *et al.* A populationbased survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis.* 2007; 18(2): 82-91. **20.** Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017; 35(3): 283-289. **21.** Murray CJ, Vos T, Lozano R, *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2197-223. **22.** Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2163-96. **23.** Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, *et al.* Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3): 361-70. **24.** Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(5 Pt 1): 699-703. **25.** Illi S, von Mutius E, Lau S, *et al.*; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 925-31. **26.** Rudolph AM. *Rudolph's pediatrics.* 19th ed. Norwalk (CT): Appleton and Lange; 1991. **27.** Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, *et al.* Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110: 24-8. **28.** Hua TC, Hwang CY, Chen YJ, *et al.* The natural course of early-onset atopic dermatitis in Taiwan: a population- based cohort study. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 130-5. **29.** Ricci G, Patrizi A, Baldi E, *et al.* Longterm follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 765-71.

Referencias 2.2

1. Abuabara K, Margolis DJ. Do children really outgrow their eczema, or is there more than one eczema? *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(5): 1139-40. **2.** Paternoster L, Standi M, Waage J, *et al.* Multiancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015; 47(12): 1449-56. **3.** Hill ID, Spergel J. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120: 131-137. **4.** Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, *et al.* Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(4): 930-5.e31. **5.** Martin PE, Koplin JJ, Eckert JK, *et al.* The prevalence and socio-demographic risk factors of clinical eczema in infancy: a population-based observational study. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 642-651. **6.** Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, *et al.* Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016; 71: 350-357. **7.** Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1331-1336. **8.** Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy.* 2014; 69: 37-45. **9.** Silverberg JI, Simpson EL. Association between obesity and eczema prevalence, severity and poorer health in US adolescents. *Dermatitis.* 2014; 25: 172-181. **10.** Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, *et al.* Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 18-25. **11.** Yaghmaie P, Koudelka GW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 428-423. **12.** Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, *et al.* Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79(3): 448-456.e30. **13.** Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, *et al.* Atopic dermatitis is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 130-6.

Patogenia

3.1 Factores genéticos

La mayor parte de los estudios genéticos de la DA se han orientado inicialmente a los mecanismos inmunes. En la última década se han estudiado genes involucrados en la inmunidad, la inflamación, la infección y la función de BC. Si bien los genes pueden ser categorizados en relación a su lugar funcional primario, existe una interacción muy significativa entre la inmunidad tanto innata como adquirida y la función de BC que juega un rol fundamental en el control del ingreso de alérgenos, irritantes y agentes infecciosos.¹⁻²

Se pueden identificar fundamentalmente los grupos de genes que codifican proteínas epidérmicas y estructurales, mucho de los cuales se localizan dentro del complejo de diferenciación epidérmica (EDC, por su sigla en inglés) en el cromosoma 1q21.5 y los que codifican proteínas del sistema inmune, relacionados con la inmunidad innata y adaptativa.³

Genes relacionados con la BC

El EDC incluye: filagrina (*FLG*), loricrina, involucrina, proteínas pequeñas ricas en prolina (SPRR), proteína S100A y proteínas del envoltorio de cornificación tardía (LCE). La mutación más importante estaría en el gen de la filagrina, proteína que contribuye al citoesqueleto de la queratina, actuando como molde para el ensamblaje de la estructura córnea. El procesamiento adicional de la filagrina produce otras moléculas que forman parte del “factor hidratante natural” cutáneo, que ayudan a mantener la hidratación y el pH correcto de la piel. El gen *FLG*, situado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q.21.3), codifica una proteína denominada profilagrina, la cual se escinde produciendo múltiples fragmentos. Las mutaciones de la filagrina son uno de los principales factores predisponentes de la DA, alterando la función de BC (hipótesis “fuera-dentro”) y facilitando el reconocimiento de alérgenos ambientales, irritantes y microbios, así como el inicio de una cascada inflamatoria. En contraste, la hipótesis “dentro-fuera” relaciona los cambios en la microbiota intestinal con respuestas inmunológicas alteradas.⁴⁻⁵

Se han identificado más de 60 mutaciones en el gen *FLG* y están presente en el 30 a 50 % de los pacientes con DA. Las mutaciones dan lugar a la síntesis de una molécula de profilagrina anormalmente corta que no puede ser escindida para producir filagrina. En estos grupos particulares de pacientes, los síntomas de la enfermedad tienen un inicio temprano, con mayor severidad y, en muchos casos, con mayor incidencia de eccema herpeticum. Las mutaciones más frecuente son R501X y 2282del4 en los pacientes de raza blanca.

Las mutaciones en el gen *FLG* contribuyen además al aumento de riesgo de asma y otras alteraciones alérgicas en los pacientes con DA, ya que los defectos en el gen *FLG* predispondrían no sólo al desarrollo de la DA, sino también a la sensibilización inicial y progresión de la enfermedad alérgica en otros órganos.⁶

En relación a la disfunción de la BC, existen, además, mutaciones en los genes que codifican proteasas (serina y cisteína) y sus inhibidores. Por ejemplo, el inhibidor de la calicreína-proteasa dependiente de pH (LEKTI), codificado por el gen *SPINK5*, constituye un complejo de 15 inhibidores de la serina proteasa, y al menos 4 de ellos han demostrado actividad hacia la calicreína. A medida que el pH se vuelve más ácido, el potencial inhibidor de LEKTI se reduce y trae, como consecuencia, una actividad funcional limitada en la parte superficial del EC. Las uniones estrechas en la capa granular de la epidermis juegan un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la BC a fin de regular la pérdida de agua transmembrana. La familia de las claudinas es uno de los componentes más importantes de dichas uniones; la expresión génica de claudina-1 se encuentra reducida en la piel de pacientes con DA. Los desmosomas conectan la superficie celular al citoesqueleto del filamento intermedio. Existen mutaciones en el gen *DSG1*, que codifica la desmogleína-1, causando dermatitis severa. El *SPINK5* es un inhibidor de proteasa crucial para la homeostasis de la epidermis. El gen se localiza en el locus 5q31-33 y sus mutaciones se relacionan con el síndrome de Netherton, enfermedad autosómica recesiva que incluye DA. La función

defectuosa de SPINK5 lleva a una mayor actividad proteolítica en la epidermis, reduciendo los niveles de desmogleína-1 y filagrina y aumentando la expresión de linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Todos estos cambios contribuyen a la patogénesis de la DA.⁷

Genes de respuesta inmune innata y adaptativa

Dado que la DA se asocia con sensibilización alérgica, aumento de IgE sérica y de expresión de citoquinas tipo 2 (IL4, IL-13, IL-5), tanto en piel sana o con lesiones de DA, los estudios de genes candidatos se centralizan en la vía Th2, identificados fundamentalmente en los locus 5q31. Las variantes genéticas en las vías de señalización de Th2, incluyendo IL-4, IL-13 y el receptor de IL-4 y de las cadenas alfa y beta del receptor de alta afinidad de IgE (FCER1A/B) se asocian con DA.

La TSLP puede ser inducida en las células epiteliales epidérmicas por una variedad de estímulos que comprenden el rascado, las infecciones virales, las citoquinas inflamatorias, los alérgenos, las bacterias y los productos bacterianos. La expresión de TSLP se encuentra significativamente aumentada en las lesiones de DA. La TSLP promueve las respuestas Th2 y las variantes genéticas de la TSLP y los polimorfismos de su receptor (IL-7R) se asocian con DA.

El aumento de la prevalencia de las infecciones cutáneas en los pacientes con DA (*Staphylococcus aureus*, molusco contagioso) sugiere probables alteraciones del sistema inmune innato. Se han implicado variantes genéticas en los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Un número importante de genes de las vías de señalización de los PRR (TLR2, TLR9, CD14, TOLLIP, MYD88, MAL, NOD1, NOD2 y NALP12) se asocian con DA, al igual que los polimorfismos en péptidos antimicrobianos como las proteínas S100, las alfa y beta defensinas y la esfingosina.

En casos menos frecuentes, la DA es debida a mutaciones heredadas de un solo gen. Uno de esos genes es el *CARD11*, situado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p22.2), que codifica una proteína partícipe en la función de linfocitos T y B. Cuando el gen *CARD11* se activa, se une a otras dos proteínas (BCL10 y MALT1) para formar el complejo CBM, que a su vez activa al factor nuclear kappa B (NF-κB) y al complejo mTORC1, que son importantes para la señalización celular.

Los estudios asociativos de todo el genoma identificaron alrededor de 34 regiones específicas asociadas con la susceptibilidad a la DA, teniendo en cuenta la marcada heterogeneidad de fenotipos, las variaciones genéticas, la existencia de interacciones gen-gen y gen-medio ambiente, las variaciones estructurales del genoma y los mecanismos epigenéticos hereditarios.⁸

Referencias 3.1

1. Barnes KC. An Update on the Genetics of Atopic Dermatitis: Scratching the Surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(1): 16-31
2. Brown SG. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. *J Pathol*. 2017; (2): 140-145
3. Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, *et al*. Molecular Genetic of Atopic Dermatitis: An Update. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016; 10(1): 96-120.
4. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 792-9
5. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, *et al*. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev*. 2017; (1): 246-262
6. Stemmler S, Hoffjan S. Trying to understand the genetics of atopic dermatitis. *Mol Cell Probes*. 2016; 30(6): 374-385.
7. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016; 12: 52-65
8. Gupta J, Johansson E, Bernstein JA, *et al*. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 676-99

3.2 Alteraciones en la BC

Introducción

La BC es una estructura compleja que limita la pérdida de agua, evita la exposición directa a alérgenos, protege de la luz ultravioleta (UV) e impide el ingreso de microorganismos, evitando las infecciones.

La función de barrera de la piel es fundamental en el ser humano y su alteración juega un papel primordial en el desarrollo de la DA. El ingreso de antígenos, a través de una BC incompetente, favorece la activación exagerada de la respuesta inmune innata y la exposición de estos, a través de las células presentadoras de antígenos, al resto del sistema inmune, facilitando el viraje del mismo hacia un perfil Th2.¹

Estudios recientes han demostrado que estas anomalías en la BC, no sólo están relacionadas con el desarrollo de DA, sino también con el de otras enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis alérgica y las alergias alimentarias.

Actualmente se acepta que esta alteración en la permeabilidad de la BC tendría también un papel relevante en la sensibilización alérgica de otros órganos, abriendo la puerta no solamente a la DA, sino también a toda la marcha atópica.²

En esta enfermedad, la formación a los diferentes componentes de la BC se encuentra alterada, en uno o varios aspectos, como resultado de diversas alteraciones genéticas o adquiridas. Gran parte de estos defectos se deben a mutaciones en los genes que forman parte del EDC. También pueden encontrarse anomalías en la formación del componente lipídico de la BC, especialmente en el contenido de ceramidas de la misma.³

Las alteraciones en la función de barrera del EC llevan a una disminución de la producción del factor humectante natural, lo que favorece un aumento de la pérdida transepidérmica de agua (PTEA), con alteración del gradiente hídrico, modificaciones en el pH y cambios en la actividad enzimática de diversas proteasas, situaciones que dificultan la adaptación de la piel a los cambios del medio ambiente, su renovación y reparación.

También llevan a una alteración en la formación de otros componentes de la BC como los péptidos antimicrobianos. Esto favorece la adherencia a la piel de microorganismos, como *S. aureus*, con la consiguiente alteración en la diversidad de la microbiota cutánea.⁴

Alteraciones en los componentes de la BC en la DA

La epidermis está formada por 4 capas; el estrato basal, el espinoso, el granuloso y el EC. Este último está constituido principalmente por dos compartimientos, uno celular (los corneocitos) y una matriz lipídica extracelular. Esta división da lugar a la clásica descripción de estructura de pared del EC, donde los corneocitos son los ladrillos y la matriz extracelular, el mortero.

El EC tiene funciones de barrera selectiva y permite un intercambio controlado con el medio ambiente, funcionando como una barrera que impide la pérdida excesiva de agua y la absorción de sustancias nocivas, así como el ingreso de microorganismos a través de ella. Durante su trayectoria, a través de las distintas capas epidérmicas, los queratinocitos experimentan una serie de cambios madurativos que llevan a modificaciones en sus componentes y estructuras; este proceso es denominado queratinización. Estos cambios se producen tanto en los componentes intracelulares como en las uniones intercelulares y la matriz extracelular, y afectan la actividad y producción de todos los componentes de la BC.

Compartimiento intracelular

Está principalmente compuesto por estructuras proteicas como el citoesqueleto, la envoltura celular, las uniones intercelulares y las diversas enzimas que intervienen en la queratinización y formación de los componentes de la BC.

Varios de los genes que codifican para estas proteínas se localizan en el cromosoma 1q21, en un grupo de más de 70 genes, denominado EDC, que incluye la información necesaria para la formación de FLG, loricrina, involucrina, SPRR, proteínas S100 y proteínas de expresión tardía de la envoltura celular.

La FLG es la principal proteína del EC. A través de la actividad de diversas enzimas, la profilagrina se transforma en monómeros de FLG y posteriormente en productos de degradación de la FLG, que forman parte del factor humectante natural, fundamentales en el mantenimiento de la hidratación de la piel, de su pH y de la permeabilidad selectiva de la BC. Las mutaciones del gen *FLG* que generan pérdida de su función representan la predisposición genética más frecuente para desarrollar DA y se relacionan con un comienzo temprano de la enfermedad, mayor severidad de la misma, mayor sensibilización frente a alérgenos, y mayor susceptibilidad a infecciones. Estas mutaciones también están relacionadas con mayor frecuen-

cia de asma, en el contexto de DA, lo que sugiere que la alteración de la función de BC facilitaría la interacción entre los alérgenos ambientales y las células presentadoras de antígenos, con posterior sensibilización alérgica, activación Th2 y viraje a la producción de IgE.⁶

Tanto la piel lesionada como la no lesionada de los pacientes con DA muestran disminución en la concentración de FLG, pero sólo un 10-40% de los casos expresan mutaciones en este gen. Por otro lado, aproximadamente un 40% de los pacientes con mutaciones en el gen *FLG* no presentan DA.⁷ Algunos pacientes con DA que no presentan mutaciones en el gen *FLG* también experimentan disminución de esta proteína en su epidermis. Esto es secundario a que muchos de los agentes proinflamatorios que participan en la vía Th2-dependiente son capaces de disminuir la expresión y producción de diversos componentes de la BC, entre ellos la FLG.⁸

Otros componentes proteicos de la BC también se pueden encontrar disminuidos o alterados en su composición, debido a mutaciones en los genes que los codifican o, en forma secundaria, por acción de las citoquinas proinflamatorias que participan en la cascada Th2 (entre ellos, las proteínas del grupo S-100 [A7, A8, A9], la loricrina y la involucrina)

Uniones intercelulares

Las uniones intercelulares son otro componente importante de la BC. La descamación en la superficie de la piel y la consecuente renovación de los componentes del EC son el resultado de un proceso controlado por la actividad de una red de enzimas, denominadas proteasas, reguladas a su vez por sus inhibidores y por el pH cutáneo. La peptidasa relacionada con calicreína (KLK-R) y su inhibidor (LEKTI) codificado en el gen *SPINK5*, son las mejor caracterizadas.⁸

Bajo condiciones normales, el pH neutro de la última porción del EC le permite al LEKTI inhibir a la KLK5 y KLK7; mientras que el pH ácido de la zona superior del EC inhibe al LEKTI, con activación de KLK5 y KLK7 y la consiguiente destrucción de las uniones intercelulares, promoviendo la descamación.

En los pacientes con DA también han sido descritas alteraciones en diversos componentes de los corneodesmosomas, como la desmogleína-1, que también generan alteraciones en la descamación y se asocian a pérdida de la función de barrera del EC.

Por otro lado, existe controversia respecto a la importancia en la función de las uniones estrechas.

Estas moléculas, que intervienen en la adhesión entre los queratinocitos, parecerían formar una segunda línea de barrera en la epidermis. En los pacientes con DA, se ha descrito una disminución en la expresión de las proteínas que forman parte de ella, como las claudinas 1, 8 y 23. Las células de Langerhans pueden extender sus prolongaciones dendríticas a través de las uniones estrechas hacia el EC, permitiéndoles alcanzar alérgenos superficiales cuando la BC es incompetente. Este sería el inicio de la sensibilización inmunológica, no sólo para el desarrollo de la DA, sino también para otras alergias como intolerancia a los alimentos y alérgenos ambientales.

Los queratinocitos son la primera línea de respuesta a una variedad de agresiones del medio ambiente, a través de la producción de IL-18, ligando 5 de quimioquina (RANTES), factor estimulante de colonias granulocito-macrófago y TSLP. Estas moléculas proinflamatorias producen inflamación aguda y crónica a través de la activación de la vía Th2. La producción y liberación de IL-4 e IL-13 pueden, a su vez, disminuir la producción de FLG y otros componentes de la BC, perpetuando el círculo fisiopatogénico.¹⁰

Matriz extracelular

La matriz extracelular está formada principalmente por ácidos grasos libres (20 %), colesterol (25 %) y ceramidas (50 %). Esta proporción debe mantenerse para el correcto funcionamiento de este componente de la BC.¹¹ La matriz lipídica impide tanto la pérdida de agua a través del EC como el ingreso de alérgenos y patógenos externos.

Este componente lipídico es producido por los queratinocitos a través de la formación de los cuerpos lamelares, que vuelcan los precursores de estos lípidos (glucosilceramidas y fosfolípidos) al espacio extracelular, junto con un grupo de enzimas, como la beta-glucocerebrosidasa, la esfingomielinasa ácida, la fosfolipasa A2 y la esteroide sulfatasa. La actividad de estas enzimas produce ceramidas, ácidos grasos esenciales y no esenciales y colesterol, que forman estructuras de membrana lamelar.⁸

En los pacientes con DA, tanto la piel con lesiones, como la que no las tiene, presentan una alteración en la composición de la matriz lipídica. Esto permite un aumento de la PTEA, reduce la hidratación cutánea y altera la función de barrera de la piel, incluso en ausencia de alteraciones en la expresión de FLG. En un grupo de pacientes con DA, ha sido descrita una mutación en el gen *TMEM79*, que codifica una proteína denominada

matrina, que interviene en la síntesis y secreción de los cuerpos lamelares. La alteración en la actividad de la matrinal dificulta la liberación del contenido de los cuerpos lamelares al compartimiento extracelular.⁵

Los cuerpos lamelares también vierten proteasas al espacio extracelular, que inician la digestión de los corneodesmosomas, así como péptidos antimicrobianos como las beta defensinas 2 y la catelicidina (LL-37).⁸

Todas estas alteraciones en la BC llevan a un aumento del pH, que favorece la activación de serinoproteasas con diversas consecuencias.

Microbioma cutáneo

Se conoce desde hace mucho tiempo que los pacientes atópicos presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones cutáneas y que las lesiones de eccema suelen estar colonizadas por *S. aureus*, así como la importancia que tienen las toxinas producidas por esta bacteria en la exacerbación de la enfermedad. Sin embargo, el mecanismo completo de esta relación no ha sido aún completamente dilucidado.

En el microbioma de los sujetos sanos, predominan 5 tipos de bacterias que constituyen aproximadamente el 99 % de su microbiota (*Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteri*). *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* son mucho menos frecuentes.¹⁰

La integridad de la BC y su función, afectan la composición de este microbioma. Con la ayuda de registros por secuenciación, se ha observado una disminución de la diversidad de la microbiota en los pacientes con DA, a favor de *S. aureus*, especialmente en las localizaciones más frecuentes de los eccemas y durante los brotes.

La DA muestra una configuración alterada del microbioma cutáneo, no sólo en las áreas con lesiones, sino también en las que no las presentan.¹⁰ Por otro lado, la microbiota puede afectar la función de la BC y de la inmunidad cutánea.

El déficit de FLG se correlaciona con la disminución de la diversidad de la microbiota y con el patrón de colonización característico de los pacientes atópicos, favoreciendo el aumento de la presencia de *Firmicutes* con disminución del porcentaje de *Proteobacterium*, en particular del género *Acinetobacter*, el cual es capaz de disminuir la respuesta de citoquinas a *S. aureus*.

También se observa un aumento de la presencia de *Staphylococcus*, especialmente *S. aureus*, pero también de otras especies, especialmente en los sitios de predilección de las lesiones de la DA.

Por otro lado, la composición lipídica del EC es otro factor que modifica la diversidad de la microbiota y se correlaciona en forma directa con los sitios donde se presentan los eccemas. Los altos niveles de ácidos grasos de cadena larga se asocian con aumento del porcentaje de *Propionibacteri*a y *Corynebacteri*a, bacterias lipofílicas, debido a la carencia de sintasas de ácidos grasos que ellas presentan.

La persistencia de los eccemas y su cronicidad parecen ser los factores más determinantes en la configuración del microbioma del paciente atópico. Se requieren más estudios, con mayor número de muestras, incluso de pacientes que no hayan comenzado aún con manifestaciones clínicas de la DA, para comprender las influencias mutuas entre el microbioma y la BC. Lo que sí se sabe hoy es que una estrategia simple, pero efectiva, para prevenir la cascada inflamatoria que caracteriza a la DA, es mantener intacta la función de barrera de la piel desde el nacimiento, continuando este cuidado a lo largo de la evolución de la enfermedad e incluso en los episodios de inflamación aguda.

Referencias 3.2

1. Czarnowicki T, Krueger J, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1723-34.
2. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(suppl): S118-27.
3. Elias PM, Menon GK. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv Lipid Res*. 1991; 24: 1-26.
4. Ong P, Ohtake T, Brandt C *et al*. Endogenous Antimicrobial Peptides and skin Infections in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1151-1159.
5. Saunders SP, Goh CSM, Brown SJ, *et al*. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1121-9.
6. Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet*. 2006; 38: 399-400.
7. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and skin barrier function. *Curr Probl Dermatol*. 2016; 49: 1-7.
8. Elias P, Wakefield J. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 781-91.
9. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal Barrier Dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012; 122: 440-447.
10. Silverberg N. A Practical Overview of Pediatric Atopic Dermatitis, Part 1: Epidemiology and Pathogenesis. *Cutis*. 2016; 97: 267-271.
11. Baurecht H, Rühlemann M, Rodríguez E. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 1668-76.

La disminución de la PTEA, la recomposición de la concentración equilibrada de los lípidos que la componen y la restauración del pH, así como la conservación de la diversidad de la microbiota, parecen ser fundamentales para una mejor evolución de esta patología.

3.3 Inmunopatología

Introducción

Las dos características fisiopatológicas principales y convergentes de la DA son las anomalías de la estructura y función epidérmica y la inflamación cutánea debida a una respuesta inmunitaria inapropiada. Los principales eventos y los principales iniciadores de la enfermedad son temas de debate continuo; sin embargo, claramente, la biología de la BC y los mecanismos inmunitarios interactúan estrechamente.

Se considera a la DA una enfermedad compleja, multifactorial, con una predisposición genética que está fuertemente influenciada por **respuestas inmunes** innatas y adaptativas exacerbadas, así como por **factores ambientales** (epigenética), incluida la exposición a alérgenos tanto alimentarios como inhalatorios, proteínas autólogas de la piel, irritantes, microbios, dieta, estrés y calidad de vida.¹

Aunque la DA se define principalmente por criterios clínicos, se reconoce como una enfermedad compleja con múltiples variantes (edad de inicio, raza, curso agudo *versus* crónico, respuesta terapéutica, desencadenantes infecciosos o alérgicos, irritantes). Esas variantes estarían dadas en función de sus características moleculares y celulares.²

Lo que se resume a continuación son mecanismos que no necesariamente se encuentran en todas las variantes o endotipos de DA. Como se mencionó previamente, la DA implica varios mecanismos que pueden actuar juntos generando diferentes vías. Sin embargo, tres características principales están presentes en todos los fenotipos: [1] alteración de genes (descrito en apartados previos); [2] alteración de la integridad de la BC y [3] proceso inflamatorio inmune.

Alteración de la integridad de la BC

La denominada BC es una estructura formidable contra las agresiones externas, tales como agentes patógenos, rayos ultravioleta o irritantes, así como un control “de dentro a fuera” contra la pérdida de agua y solutos. La piel normal posee una serie de **barreras** interrelacionadas y la correcta configura-

ción y composición del epitelio plano estratificado, manifestado en su etapa terminal en el EC, protege de estímulos ambientales, alérgenos, irritantes e infecciones, así como previene de la PTEA.

Las alteraciones encontradas en la BC de pacientes que presentan DA pueden ser resumidas en:

- Disminución de la capacidad de retener agua y en la función de barrera (aislante del medio exterior): la expresión disminuida de ceramida³ y principalmente de FLG⁴ en la piel de pacientes con DA, particularmente en las lesiones, se considera una causa primaria de disfunción de barrera.⁵ También se considera como un fenómeno secundario asociado con la inflamación, potenciando los efectos de las alteraciones del sistema inmune que se describirán luego. La alteración de la barrera también estaría favorecida por múltiples factores medioambientales, como los irritantes químicos, las proteasas externas (p.ej. las derivadas de los ácaros del polvo doméstico), el rascado, etc.
- Disminución del umbral del prurito: la IL-31 sería responsable al menos en parte de ello y de que los antihistamínicos tengan una capacidad muy reducida de calmar el prurito en pacientes con DA.⁶ El intenso prurito lleva al rascado persistente, lo que se considera como una de las principales causas de la cronificación de las lesiones, ya que el mismo no sólo contribuye a dañar más la barrera, sino porque además tiene la capacidad de activar células inmunes, principalmente queratinocitos.
- Susceptibilidad a las infecciones: esto estaría dado principalmente no solamente por la pérdida de la “función barrera”, sino además por un aumento del pH cutáneo y una disminución de los péptidos antimicrobianos (defensinas, cathelicidinas, etc.)⁷ y de las citoquinas antivirales como manifestación de las alteraciones de la inmunidad innata de la piel (interferón gamma, interferón alfa e IL-29).

Proceso inflamatorio inmune

Como se ha mencionado, la fisiopatología de la DA parece ser un círculo vicioso de perturbaciones de la barrera física y la inflamación de la piel (figura 14).

Las diversas alteraciones de la función barrera favorecen los estímulos inflamatorios que actuando sobre los queratinocitos los estimulan y llevan a la liberación de citoquinas, principalmente TSLP, IL-25 e IL-33. Estas tres citoquinas, agrupadas bajo el

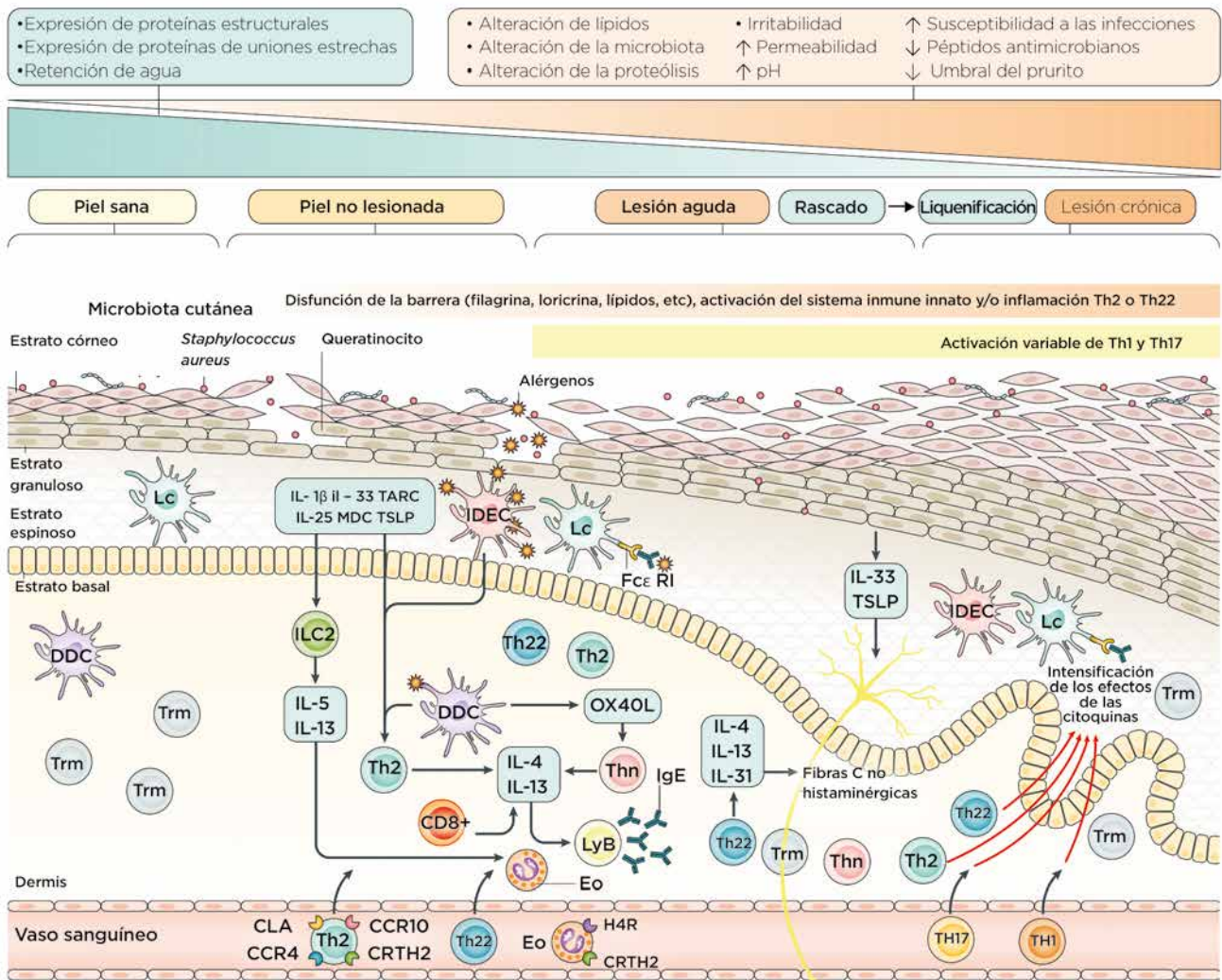


Figura 14. Mecanismos inmunológicos involucrados en las diferentes fases de la DA [adaptada y modificada de Weidinger S, et al. Nat Rev Dis Primers. 2018, 21;4(1):1]

nombre de “alarminas”, en especial TSLP⁸, estimulan a las células dendríticas para que polaricen las células T indiferenciadas hacia un perfil Th2. Esta citoquina estimula también a las células del sistema inmune innato como las células linfoides innatas (ILC2) y los basófilos, los cuales también tienen potencial de liberación de citoquinas del perfil T2 (IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31) en la DA.⁹

En realidad, la inflamación cutánea es la segunda característica distintiva de la DA, junto con las alteraciones de barrera descritas; se verifican patrones secuenciales y progresivos de infiltración de células inflamatorias. Así, los mecanismos dominantes de la DA en la piel lesionada, principalmente en la etapa aguda, están gobernados por citoquinas del perfil T2 y por las quimioquinas como eotaxina¹⁰, TARC/CCL17 y MDC/CCL22. Estas últimas son quimiotácticas para las células Th2 que expresan el receptor de quimiocinas CCR4.¹¹

En la piel clínicamente sana también se observan signos de inflamación subclínica con aumento de

Th2, Th22 y en menor medida, Th17.¹² La progresión de la enfermedad se caracteriza por un aumento del grosor epidérmico con sobredesarrollo de fibras nerviosas, expresión aumentada de quimioquinas inmunoestimuladoras e infiltración marcada, particularmente de células Th2 y células dendríticas epidérmicas. En las lesiones crónicas, el infiltrado celular se expande aún más, pero contiene células Th2 y Th1, y tiene menos células Th22 y Th17 que las lesiones agudas.

Las citoquinas producidas por células Th17 y Th22, junto con las quimioquinas y las citoquinas derivadas de fibroblastos y queratinocitos, como TSLP, llevan a la remodelación de la piel y fibrosis anómala. La TSLP también induce la maduración y proliferación de las células dendríticas, promueve la polarización de las células Th2 e induce la proliferación y diferenciación de las células B.¹³

En la DA, aparte de las células dendríticas dérmicas, la presentación de antígenos se produce a través de células de Langerhans y dendríticas in-

flamatorias epidérmicas, las que expresan receptores de alta afinidad para IgE. De esta manera, esas células pueden captar alérgenos que inducen clásicamente reacciones alérgicas de tipo inmediato y, así, estimular a las células T que median reacciones del tipo retardado, tales como las proteínas derivadas de ácaros del polvo.¹⁴

Las respuestas de las células T también pueden dirigirse hacia antígenos propios, entre los cuales se han descrito varios antígenos derivados de queratinocitos, muchos de los cuales muestran homología con alérgenos ambientales como *Dermatophagoides farinae*, *Blatella germanica* o pólenes.¹⁵

Las áreas tratadas y resueltas continúan mostrando anomalías inmunológicas y estructurales aún en los períodos de calma, lo que podría contribuir a la reaparición de la inflamación en los mismos sitios. Una vez más, se debe tener en cuenta que las alteraciones de la barrera epidérmica y la inflamación de la piel son procesos que se refuerzan mutuamente en forma permanente. Este concepto es crucial tenerlo en consideración cuando se establece una estrategia de tratamiento en los pacientes con DA. Los tratamientos proactivos y de control en forma continua son tan importantes como los que se indican en plena exacerbación.

Referencias 3.3

1. Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 134(4): 769 - 779.
2. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, *et al*. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(2): 336-49.
3. Imokawa G, Abe A, Jin K, *et al*. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol*. 1991; 96: 523e6.
4. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, *et al*. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006; 38: 441e6.
5. Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, *et al*. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res*. 2012; 53: 2755-66.
6. Snkoly E, Muller A, Lauerma A, *et al*. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 411e7.
7. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, *et al*. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151e60.
8. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, *et al*. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002;3:673-680.
9. Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, *et al*. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med*. 2013; 30(5): 170ra16.
10. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483e94.
11. Vestergaard C, Bang K, Gesser B, *et al*. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA β CCR4 β lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol* 2000;115:640e6.
12. Suárez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, *et al*. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 954-64, e4.
13. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387: 1109-22.
14. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 879-86.
15. Zeller S, Rhyner C, Meyer N, *et al*. Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 278-85, e7.

3.4 Alergia

Aeroalérgenos

Los aeroalérgenos pueden promover reacciones eccematosas en pacientes sensibilizados con DA. Esto puede explicarse por la mayor permeabilidad de la BC para los alérgenos y, por otra parte, por la presencia de IgE específica asociada a las exacerbaciones estacionales por alérgenos polínicos del exterior (pólenes, en particular de gramíneas) y tests de parche atópico positivos a los alérgenos de interiores, como los ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*), los cuales tienen actividad enzimática de proteasas y además son muy abundantes en los dormitorios y la ropa de cama. Las evidencias en favor del beneficio de las estrategias de evitación son controvertidas, con estudios que muestran una marcada mejoría y otros, resultados pobres. Los epitelios animales, en particular del gato, se asocian a mayor riesgo, pero, en general, el contacto con perros desde la infancia aparenta ser protector, probablemente por la exposición a microorganismos y toxinas que favorecen un desvío de la inmunidad en favor de las células T regulatorias. Sin embargo, si el paciente está ya sensibilizado, se sugiere evitar el contacto.¹

Alergia alimentaria e intervenciones dietéticas

La presencia de alergia alimentaria clínicamente significativa se ha demostrado en un tercio de los niños con DA moderada a severa. En particular, la sensibilización a las proteínas de leche de vaca, el huevo, el maní, la soja, las nueces y el pescado son causa de frecuentes exacerbaciones en los niños pequeños.¹

En los adultos y los niños mayores, la alergia alimentaria asociada a sensibilización a pólenes debe ser considerada también. La alergia a alimentos es, sin embargo, poco frecuente en las formas de DA que aparecen en la edad adulta.¹

La evaluación requiere el empleo de técnicas *in vitro* (IgE específicas) e *in vivo*, como los tests cutáneos y el test del parche. La adecuada interpretación de los resultados por alergólogos expertos es mandatoria para asignar la relevancia clínica. En muchos casos, sin embargo, la evitación del

alimento sospechado seguida por una prueba de provocación oral con el alimento en cuestión, de preferencia a doble ciego, es indispensable para aseverar la relevancia clínica de la sensibilización.¹

En estos casos confirmados, la evitación selectiva del alimento detectado puede ser clínicamente útil aun cuando puede ser demandante para el paciente y su familia, como, por ejemplo, eliminar el huevo de la dieta de aquellos pacientes cuya DA se exacerba clínicamente por este alérgeno. Este enfoque es válido para cualquier alérgeno que sea probadamente importante.¹

Por otra parte el empleo de dietas restrictivas sin evidencia de sensibilización, es decir, en población no seleccionada, no tiene indicación alguna. Estudios recientes han demostrado que la introducción precoz de alérgenos alimentarios como el maní se acompaña de una marcada reducción de la sensibilización.^{1,2}

Prebióticos y probióticos

Su empleo en niños ha demostrado prevenir el desarrollo de la dermatitis en niños pequeños e inducir mejoría clínica en algunos, pero no en todos los estudios. En razón de la irregularidad de los resultados, no es posible recomendar su uso en forma rutinaria al presente.³

3.5 Mecanismos del prurito

El prurito intenso es el síntoma principal de la DA y el origen de las exacerbaciones de las lesiones cutáneas. Se ha llegado a definir el eccema como el “prurito que erupciona por el rascado”. Es una de las causas fundamentales de alteraciones en el sueño y calidad de vida.¹ Muchos pacientes miden la intensidad de la enfermedad por el prurito más que por las apariencias de las lesiones

Se describen dos tipos de prurito: uno “agudo” asociado con los brotes y paralelo al curso del eccema; el otro, “crónico”, que persiste aun cuando las lesiones cutáneas se han curado y fundamentalmente en aquellos pacientes con lesiones severas por rascado y liquenificación.

Referencias 3.4

1. Werfel T, Erdmann S, Fuchs T, *et al.* Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis. Guideline of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the Medical Association of German Allergologists (ADA) and the German Society of Pediatric Allergology (GPA). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7(3): 265-71
2. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015; 372(9): 803-13
3. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, *et al.* Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2012; 23(3): 402-14.

Tabla 8. Receptores relacionados con el prurito

MRGPRs	Receptores huérfanos acoplados a la proteína G. Median el prurito no histaminérgico causado, por ejemplo, por cloroquina.
Receptores activados por proteínasa (PAR)	Pertencen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. La activación de PAR 2 y PAR 4 por proteasas endógenas o exógenas da como resultado la inducción de prurito no histaminérgico. Se expresan en múltiples células, incluyendo los queratinocitos y las neuronas pruriceptivas.
Potencial receptor transitorio de la subfamilia vaniloide 1 (TRPV1)	Se expresan en los nervios sensoriales cutáneos, los queratinocitos y los mastocitos. Originalmente se describieron como activados por capsaicina. Ahora se conoce que los TRPV1 se activan con histamina, cannabinoides, temperaturas altas, ATP, productos de lipoxigenasa, prostaglandinas y cambios en condiciones químicas e inflamatorias. El rol de los TRPV1 en el prurito histaminérgico se debe, en gran medida, a su expresión en las fibras nerviosas C sensibles a histamina. La expresión de TRPV1 está incrementada en las lesiones de la DA y su activación da como resultado la liberación de moléculas que promueven la inflamación y el prurito.
TRPA1	Es expresado por los queratinocitos, los melanocitos, los fibroblastos y las fibras C. Se involucra en la transmisión del frío, el dolor y el prurito y como mediador de la inflamación neurogénica. Es un transductor del prurito histaminodependiente y es un sensor importante de los daños de la BC. Su función es contradictoria, ya que por un lado, la activación de TRPA1 transmite señales de prurito y por el otro, su agonismo colabora en la reparación de la barrera.
Citoquinas	
Linfopoyetina estromal tímica (TSLP)	Incrementada en el EC de los pacientes con DA, se correlaciona con la severidad de la enfermedad. El TSLP induce prurito por medio de las neuronas sensoriales TRPA1 positivas. El PAR2 promueve la liberación de TSLP. La TSLP actúa como estimulador potente de citoquinas Th2, como la IL-4, la IL-5, y la IL-13, con la posterior producción de IgE. La TSLP actúa como un pruritígeno primario, al activar de forma directa las neuronas sensitivas aferentes primarias por medio de los receptores específicos expresados en ellas. Estimula además a las células inmunitarias para inducir prurito y promover respuestas inflamatorias en la piel.
Interleuquina 31	Es producida por células Th2. La IL-31 envía señales a través de un complejo receptor compuesto por IL-31RA y el receptor de oncostatina M β (OSMRβ), expresado en las células inmunitarias y epiteliales. Estas señales activan tres vías: ERK1/2 MAP quinasa, PI3K/AKT y las vías de señalización JAK1/2. Estas subunidades de receptores (en especial IL-31RA) se expresan en los monocitos activados, las células epiteliales no estimuladas y los queratinocitos y es abundante en los ganglios de la raíz dorsal, en los cuales residen los cuerpos de las neuronas sensoriales primarias. El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal que funciona mediante la inhibición de la actividad biológica de la IL-31, a través del bloqueo competitivo de la IL-31 a su receptor.
IL-4 e IL-13	La expresión de IL-4 e IL-13 se asocia con infiltración eosinofílica e incremento en la producción del NGF (factor de crecimiento nervioso) y de su receptor. Tanto la IL-4 como la IL-13 están implicadas en la fisiopatología de la DA. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra la subunidad alfa de los receptores de la IL-4, que bloquea la transmisión de señales tanto de IL-4 como de IL-13, disminuyendo el prurito.
IL-2	Potente inductora de prurito. Los pacientes tratados con ciclosporina A oral (inhibe la producción de varias citoquinas, entre ellas la IL-2) mejoran el prurito. Tiene también un probable efecto indirecto, vía otros mediadores.
Histamina	
Receptores de histamina 1 (H₁R) y 4 (H₄R)	Desempeñan un papel en la modulación del prurito Receptores H ₁ : menor capacidad de la histamina de inducir prurito en la DA. Receptores H ₄ : se encuentran en las células inflamatorias, fundamentalmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos Th2. Su estimulación conduce al aumento de la regulación de IL 31, lo cual explica el rápido incremento de la intensidad del prurito durante el proceso de aparición de las lesiones. En pacientes con DA, la histamina induce proliferación de los queratinocitos por la vía del H ₄ R, contribuyendo a la hiperplasia epidérmica. Es importante destacar que la histamina juega un rol muy pequeño en las vías no histaminérgicas que conducen el prurito en la DA. Probablemente los anti H ₄ sean de mayor utilidad para el prurito de la DA, pero a la fecha ninguno llegó al uso clínico (por eficacia y/o seguridad).

Tabla 8. Receptores relacionados con el prurito

Neuropéptidos	
Sustancia P	Se involucra en la señal de transducción neuronal aferente. La activación de las neuronas sensoriales en la piel provoca la liberación de sustancia P, la cual se une a los receptores de neuroquinina (NK1) que se localizan en los mastocitos, los queratinocitos y las terminaciones nerviosas cutáneas, dando como resultado la liberación de mediadores adicionales del prurito y otros mediadores inflamatorios como el leucotrieno B4, la prostaglandina D2 y el TNF-alfa, así como de compuestos pruritogénicos de los queratinocitos y las células endoteliales.
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Esta neurotrofina modula el desarrollo del sistema nervioso periférico, incluida la inervación cutánea, y está implicada en la fisiopatología del prurito. Más específicamente, el NGF tiene efectos sobre el crecimiento, la diferenciación y la regeneración neuronal. El NGF liberado por los queratinocitos es crucial en la sensibilización y el aumento de número de fibras nerviosas en los pacientes con DA. Como mediador del prurito crónico, estimula el aumento de la inervación cutánea y la liberación de sustancias pruritogénicas (SP y CGRP). Los eosinófilos son la principal fuente de NGF y su liberación está asociada con la activación del receptor TRK1.
Péptido liberador de gastrina (GRP)	Este neuropéptido es liberado por las neuronas en el ganglio de la raíz dorsal. El GRP activa las neuronas de la médula espinal que expresan el receptor GRPR, que a su vez transmiten la señal de prurito a neuronas de orden superior.
Factores endógenos	
Acetilcolina (ACh)	La Ach, el principal neurotransmisor del sistema nervioso autónomo, se une a los receptores muscarínicos (M ₁ -M ₃). Los queratinocitos humanos cultivados expresan receptores muscarínicos y tienen la capacidad de sintetizar, liberar y degradar la acetilcolina. En pacientes atópicos, la Ach desencadena prurito debido a una sensibilización central. La colina acetil-transferasa, enzima responsable de la síntesis de Ach, activa las fibras nerviosas sensoriales cutáneas histaminérgicas y no histaminérgicas.

El prurito en la DA está mediado por una interacción compleja entre los queratinocitos, las fibras nerviosas cutáneas, las moléculas pruritogénicas y el sistema nervioso central y periférico.

Transmisión del prurito

La transmisión del prurito se puede dividir en dos categorías: histaminérgica y no histaminérgica², que si bien están estrechamente relacionadas, actúan en forma independiente. La separación de estas dos vías comienza en la periferia, donde cada una tiene sus propios receptores y fibras nerviosas cutáneas, y continúa hasta el sistema nervioso central, donde en forma independiente, poseen estructuras neuronales y tractos especializados. El prurito crónico en la DA se relaciona con la vía no histaminérgica. Los antihistamínicos anti H₁ (relacionados con las fibras C sensibles a la histamina) son en su mayoría ineficaces y con utilidad limitada en la DA. Las fibras C no histaminérgicas son activadas por espículas de “frijol terciopelo” (*cowhage* o *Mucuna pruriens*)

Las fibras C no mielinizadas y las fibras finas aferentes A delta son responsables de la conducción

del prurito; éstas tienen terminales cutáneas en la epidermis, la dermis papilar y perianexiales y se activan por pruritógenos endógenos y exógenos a través de receptores. Las fibras nerviosas cutaneo-sensoriales se originan de los cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal. En la dermis y la epidermis, las fibras nerviosas cutáneas terminan muy cerca de las células de la piel (fibroblastos, queratinocitos, mastocitos y células de Langerhans). En sus extremos terminales, los nervios forman complejos redes neuronales varicosas.

Esta compleja red permite la liberación no sináptica de neuromediadores (neurotransmisores y neuropéptidos) a lo largo del extremo terminal del axón. Los neuromediadores pueden comunicarse directa o indirectamente con los queratinocitos y las células de Langerhans, y viceversa. Las fibras aferentes pruritoceptivas activan a las neuronas espinales de la lámina I del cuerpo dorsal de la médula espinal y se proyectan a la parte lateral de tálamo, en donde se decusan. A partir del tálamo, la transmisión continúa a la corteza cingulada anterior, y de ahí a la corteza insular y sensoriomotora primaria y secundaria. Ambas señales (histaminérgicas y no histaminérgicas) son transmitidas al cerebro por dicha vía espinotalámica.³

Alteraciones de la BC

Las fibras nerviosas específicas del prurito se caracterizan por bajas velocidades de conducción, grandes territorios de inervación y altos umbrales eléctricos transcutáneos. Se ubican en la epidermis y se extienden hasta el estrato granuloso y la unión dermo-epidérmica.

El daño de la BC permite la penetración de factores exógenos como irritantes, alérgenos, proteasas bacterianas, jabones alcalinos, etc. Por otra parte, el prurito se asocia, además, a la PTEA.

Los queratinocitos son el tipo celular predominante en la epidermis y liberan moléculas pruritogénicas: opioides, proteasas, sustancia P, factor de crecimiento nervioso, neurotrofina 4 y cannabinoides. Además, expresan múltiples receptores relacionados con el prurito: receptores activos por proteasas (PAR) 2, canales iónicos asociados a TRPV (potencial receptor transitorio de la subfamilia vaniloide), TrkA, TrkB, receptor cannabinoide 1, receptor IL-21 y receptores opioides μ y κ . Por otra parte, secretan acilcolina, la que puede activar directamente los nervios sensoriales. Es decir, puede considerarse a los queratinocitos como similares en composición y perfil de expresión a las fibras nerviosas específicas del prurito.

Mediadores del prurito

Varios pruritógenos y sus receptores específicos (tabla 8) provocan la transmisión de señales del prurito en la piel de los pacientes con DA.⁴

Prurito central

Los pacientes con DA muestran excitación de áreas más amplias del cerebro en comparación con sujetos sanos, lo cual sugiere la intensidad

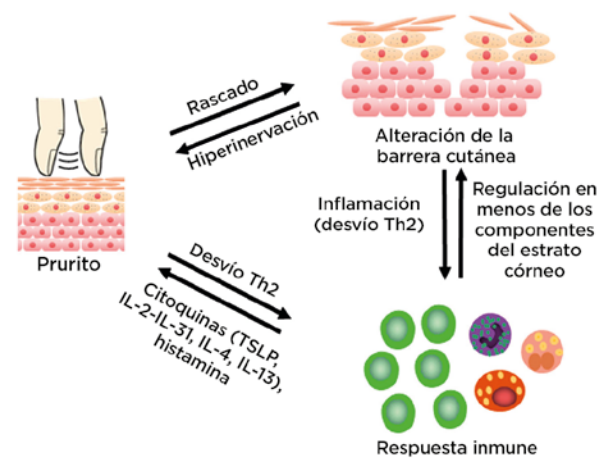


Figura 15. Relación entre el prurito, la interrupción de la BC y las alteraciones inmunológicas. [Adaptada y modificada de Rerknimitr R, et al. *Inflamm Regen*. 2017; 37: 14]

mayor del prurito o la sensibilización central del prurito en estos pacientes. Existe sensibilización central del prurito en pacientes con DA y la percepción y la interpretación del prurito están muy influenciadas por los procesos cognitivos y afectivos.⁵

Como se observa en la figura 15⁶, el prurito trae como consecuencia el rascado que induce o empeora las fisuras en la piel. Por otra parte, puede observarse en la piel seca, además de las alteraciones de la BC, un aumento en el número de fibras nerviosas epidérmicas. Con respecto a la relación entre el prurito y la respuesta inmune, una vez que la BC se daña por el rascado (por ejemplo, con procedimientos experimentales de extracción de cinta), los queratinocitos producen quimioquinas Th2 (CCL17 y CCL 22) y reclutadoras de eosinófilos (CCL 5). Las respuestas inmunes pueden inducir prurito a través de citoquinas que pueden actuar como pruritógenas (TSLP, IL-2, IL-31, IL-4, IL-13)

Referencias 3.5

1. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, et al. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017; 37: 113-122
2. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016; 51: 263-292
3. Andersen HH, Elberling J, Sølvsten H, et al. Non histaminergic and mechanical itch sensitization in atopic dermatitis. *Pain*. 2017; 158: 1780-1791
4. Pavlis J, Yosipovitch G. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19(3): 319-332
5. Bagci IS, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(3): 858-866
6. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflammation and Regeneration* 2017; 37: 14

3.6 Infecciones – Microbioma cutáneo

El microbioma (ya sea en el tracto gastrointestinal, en las vías aéreas o en la superficie cutánea) contribuye tanto a la salud como a la enfermedad.¹ Cumple una función de “barrera” mediante la ocupación de espacio y el consumo de nutrientes, compitiendo con los patógenos e inhibiendo de ese modo su crecimiento. La producción de compuestos bactericidas y la inhibición de *S. aureus* también impiden la formación de biopelículas. Además, al activar al sistema inmune innato, modifica la respuesta del sistema inmune adaptativo.

Se ha planteado la hipótesis de que la mayor prevalencia de DA, particularmente en las regiones industrializadas, se debe a la higiene excesiva que acompaña al estilo de vida occidental, reduciendo la exposición del sistema inmune del huésped a los estímulos beneficiosos que provocan los microbios. Un subconjunto de pacientes con DA es propenso a la disbiosis microbiana con bacterias, virus y hongos, que pueden exacerbar la inflamación de la piel.

La composición exacta de los microbios de la piel varía entre los individuos, pero, incluso en una comparación interindividual, el microbioma de ubicaciones similares demuestra alguna homología. Se sabe que al menos 19 *phyla* son parte del microbioma bacteriano de la piel, con actinobacterias (*Propionibacterium*, *Nocardia* y *Corynebacterium*, entre otros) y *Firmicutes* (del latín *firmus* = fuerte y *cutis* = piel en referencia a su gruesa pared celular; son en general Gram positivos); a este *phylum* pertenecen los estafilococos y los bacteroides (Gram negativos y anaerobios, sobre todo en la mucosa bucal). La mayoría de los géneros identificados en la piel son *Propionibacterium*, *Corynebacterium* y *Staphylococcus*, además de levaduras del género *Malassezia* y ácaros como *Demodex folliculorum*. *S. aureus* es el patógeno más común que se aísla de la piel de los pacientes con DA. La colonización y la infección por *S. aureus* se asocian con un aumento de las respuestas de IgE, la alergia a los alimentos y la gravedad de la dermatosis.²⁻³

Los estudios del microbioma de distintos sitios de la piel, de los folículos pilosebáceos o de las glándulas sudoríparas han demostrado que la piel produce específicamente factores metabólicos e inmunológicos importantes para mantener comunidades únicas de microbios. Por ejemplo, especies de *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Malassezia* y *Demodex* están presentes en los sitios de la piel con glándulas sebáceas; *Corynebacterium* predomina en los sitios húmedos como la axila o las áreas interdigitales, donde las especies

de *Staphylococcus* también están presentes. En los sitios secos dominan las especies de *Proteobacteria* y flavobacteriales.⁴

Por lo tanto, está claro que hay requisitos previos de los sitios de la piel que explican por qué encontramos una colonización específica con estabilidad de los microbiomas, aún en forma interindividual. El microbioma de la piel tiene un papel fundamental y complejo en el control de la fisiología y la inmunidad cutánea, y más allá. Un gran número de bacterias producen factores bactericidas que inhiben el crecimiento de otras cepas. El comensal *Staphylococcus epidermidis* produce una variedad de moléculas que tienen actividad antimicrobiana, como, por ejemplo, los péptidos llamados modulinas fenolsolubles (PSM) que demuestran una actividad selectiva contra *S. aureus*, estreptococos del grupo A y *E. coli*, pero no contra otros *S. epidermidis*. Curiosamente, *S. aureus* también produce PSM, pero con un mínimo de actividad antimicrobiana; en su lugar muestran actividad quimiotáctica para neutrófilos e inducen la lisis de estas bacterias, mientras que los PSM de *S. epidermidis* muestran actividad destructora de bacterias, pero ningún efecto sobre los neutrófilos. También se ha demostrado que *S. epidermidis* produce varios péptidos antimicrobianos y proteasas que pueden limitar la formación de biopelículas de especies patógenas. También estimula a los queratinocitos a que expresen péptidos antimicrobianos por un mecanismo dependiente de receptores tipo *toll* (TLR-2).⁵

Estos efectos deletéreos están mediados por la producción de factores de virulencia estafilocócica, incluyendo superantígenos que estimulan las respuestas inmunitarias de tipo 2 y alteran la actividad de las células T reguladoras; citolisinas, que lisan células epiteliales; y serina proteasas y lipasas, que dañan la BC. La colonización por *S. aureus* ocurre como resultado de las alteraciones de la BC, que se expresan con una cantidad reducida de FLG y una respuesta inmune con perfil Th2 (aumento de la expresión de IL-4 e IL-13). Estas anomalías pueden ocurrir como resultado de la predisposición genética y las respuestas inmunes desencadenadas por alérgenos, el trauma físico de rascarse, o ambos. La adhesión de las bacterias a la piel está aumentada y los péptidos antimicrobianos, reducidos.⁵

El uso de los métodos actuales de secuenciación del ADN proporcionó una evaluación más completa de la composición bacteriana de la piel de los individuos afectados con DA. Estos datos sugieren un papel importante para otros miembros de la comunidad bacteriana de la piel más allá de *S. aureus*.⁵ La microbiota cutánea proporcio-

na sustancias localmente que actúan como adyuvantes, orquestando respuestas inmunes que comienzan desde lo inmune innato, detectando los patrones moleculares y finalmente ajustando las células efectoras. Sin embargo, en contraste a las respuestas inmunes antiinfecciosas manifiestas, la microbiota acondiciona al sistema inmune (por ejemplo: la ausencia de un mayor reclutamiento de células inmunitarias).

S. epidermidis controla directamente la activación de los linfocitos T residentes en la piel en estado estable mediante la producción de IL-1 α , que, a su vez, facilita la producción de interferón gamma e IL-17 por células T dérmicas. Por otro lado, los microbios comensales también son importantes pioneros para la inducción y la orquestación de la tolerancia inmune. En el intestino, los comensales son inductores activos de respuestas reguladoras, por ejemplo, para la supresión activa de respuestas inflamatorias a los antígenos alimentarios o la prevención de las enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, en general, el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) de las bacterias comensales a través de los PRRs no se asocia con respuestas inmunitarias dañinas. Todavía es enigmático cómo el mismo mecanismo de señalización innato llega a resultados y consecuencias inmunes opuestas. En algunas circunstancias dan forma a respuestas defensivas y, en otras, inducen tolerancia, aunque es obvia la necesidad de esta regulación diferenciada. La complejidad de la detección inmune innata es importante, pero, a menudo, pasada por alto. Es probable que las señales xenogénicas (entregadas a través de un mecanismo actualmente indefinido) podrían sinergizarse con la exposición microbiana. Otra explicación podría ser la fuerza de la señalización inmune innata. Una inflamación leve y constante podría ser interpretada por el sistema inmune del anfitrión como un estímulo para la inducción de la tolerancia; una única activación de la ruta podría dar como resultado la desensibilización del receptor, similar al fenómeno de anergia de las células T debida a un antígeno de baja afinidad. Tal vez la falta de señales fuertes y la activación crónica del sistema inmune innato inducen vías de supresión.

Está claro que la respuesta inmune innata es modulada por el microbioma de la piel y viceversa, y que las alteraciones de las comunidades microbianas que afectan el microbioma del anfitrión se asocian con la DA. La exacerbación de esta enfermedad se vincula con la pérdida de la diversidad microbiana y con una mayor abundancia de *S. aureus*; la terapia emoliente está asociada con un aumento de la diversidad microbiana, apoyando la importancia del mantenimiento de un microbio-

ma normal.⁶ Es fundamental que los estudios se realicen con controles que tengan en cuenta los factores del anfitrión, como la región corporal y la edad, porque estas variables alteran el microbioma cutáneo.⁷⁻⁸

Aunque los antibióticos se usan a menudo en el tratamiento de la infección por *S. aureus*, estos fármacos tienen la desventaja de que no sólo actúan sobre *S. aureus*, sino también sobre bacterias beneficiosas y potencialmente van seleccionando gérmenes resistentes, tales como *S. aureus* resistente a la meticilina. Hay una evidencia creciente de que los microbios comensales normales pueden mejorar la barrera de la piel y aumentar las defensas del anfitrión contra los patógenos, incluido *S. aureus*. Tanto *S. epidermidis* como *S. hominis* producen péptidos antimicrobianos que actúan en sinergia con la catelicidina LL-37, inhibiendo el crecimiento de *S. aureus* y dificultando la formación de biopelículas.⁹⁻¹⁰

En cuanto a la influencia del microbioma en las uniones estrechas, podríamos demostrar que la presencia de *S. aureus* sobre la piel humana se traduce en un aumento de la expresión de las proteínas de dichas uniones y en un aumento de la resistencia transepitelial en queratinocitos cultivados. Este efecto es probablemente mediado, al menos en parte, por la activación de los TLR-2. Como los TLR han demostrado influir en las uniones estrechas de los queratinocitos cultivados, todos los ligandos de TLR-1/TLR-2 [lipopéptido Pam3 -Cys-Ser-(Lys)4], TLR-2 (peptidoglicano), TLR-3 [ácido polinosínico-policitidílico (poli I:C)], TLR-4 (lipopolisacárido), TLR-5 (flagelina), TLR-2/TLR-6 (ligando Malp-2) y TLR-9 (oligonucleótido CpG) influyen en la resistencia transepitelial.

PAMPs y sus receptores (PRR)¹¹

Los PAMPs son ácidos nucleicos, lípidos, lipoproteínas, carbohidratos, o peptidoglicanos de bacterias, hongos o protozoos. Sus receptores (PRR) se expresan constitutivamente por el anfitrión en las células presentadoras de antígenos y queratinocitos, pero también pueden ser inducidos y están codificados en la línea germinal. Hay varias clases de PRR: TLR, receptores tipo NOD (NLR), receptores tipo RIG-I (RLR) y receptores de lectina de tipo C (CLR). Todos estos contribuyen a la detección innata de microbios, el desarrollo de inflamación cutánea, así como a la tolerancia inmune de la piel.

Para mantener la integridad de la piel, además de la barrera física del EC, el sistema inmune cutáneo puede implementar una defensa activa y eficiente

a varios procesos infecciosos y también controlar la densidad de población y la composición del microbioma cutáneo. Más de 20 tipos de péptidos se incluyen dentro de los péptidos antimicrobianos; además de su capacidad microbicida directa, participan en la respuesta inmune innata mediante su capacidad quimioattractora y son inhibidores de proteinasas. Las alteraciones en su expresión se han detectado en varias enfermedades, como la DA, la psoriasis y la rosácea.¹³

Los queratinocitos son los principales productores de péptidos antimicrobianos en la piel. Estos desempeñan un papel decisivo en la defensa inmune innata del anfitrión, proporcionando un componente de primera línea rápido y directo para inhibir el crecimiento microbiano. La mayoría de los péptidos tienen una carga positiva. Esto asegura su interacción con los fosfolípidos en las membranas celulares cargados negativamente tanto de bacterias Gram positivas como Gram negativas, así como los componentes aniónicos de hongos y virus. Los péptidos forman un poro que interrumpe y desestabiliza la membrana celular bacteriana, dando como resultado la lisis de los microorganismos. Además, los péptidos antimicrobianos también pueden modificar las respuestas inmunes del huésped, por ejemplo, actuando como activadores de citoquinas, estimulando los PRR y promoviendo el reclutamiento de neutrófilos, células T, mastocitos y monocitos en el sitio de la lesión o infección (quimiotaxis).

Proteínas S100

Se reconocen al menos 21 tipos diferentes de proteínas S100.¹ Están codificadas por una familia de genes cuyos símbolos utilizan el prefijo "S100" (solubles al 100 %), por ejemplo, S100A1, S100A2, S100A3. Se encuentran exclusivamente en los vertebrados y la mayoría de ellas están codificadas dentro del EDC en el cromosoma 1q21. Sus productos se expresan durante las etapas terminales de la maduración epidérmica; codifica para las SPRRs, la involucrina, la proteína S100A y otras de la envoltura córnea.

La función biológica de las proteínas S100 es amplia y se ha vinculado a procesos celulares tales como la fosforilación de proteínas, la regulación de la actividad enzimática, el crecimiento celular, la diferenciación celular, la homeostasis del calcio y la regulación del citoesqueleto. En las últimas décadas, han sido cada vez más estudiadas como un jugador clave de la inmunidad innata, ya que son también consideradas moléculas con un patrón molecular asociado a daño, con actividad de péptidos antimicrobianos, microbicidas y quimioattractores.¹⁴

Las S100 pueden ser secretadas y tienen acciones inmunológicas: S100A2 es quimiotáctica para los eosinófilos, S100A7 (psoriasina) es quimiotáctica para las células T CD4+ y los neutrófilos; S100-8 y S100A9 forman complejos citostáticos y tienen capacidad antimicrobiana (péptidos antimicrobianos).

Se ha demostrado que los péptidos antimicrobianos regulan la respuesta inflamatoria actuando a través de diversos mecanismos, incluida la regulación de factores transcripcionales, la modulación de actividad enzimática y la dinámica citoesquelética. Además, S100A7 (psoriasina), S100A8 (calgranulina A), S100A9 (calgranulina B), S100A12 (calgranulina C) y S100A15 (koebnerisina) muestran actividad antimicrobiana.

Los trabajos que compararon la expresión de los péptidos antimicrobianos en la psoriasis y en los pacientes con DA demostraron que en la DA esta expresión es mucho más escasa. Luego se comprobó que la respuesta de las células T con perfil Th2 produce citoquinas que inhiben la producción de estos péptidos.

Dada la complejidad de su fisiopatología, el tratamiento de la DA requiere de múltiples pasos que incluyen la protección de la BC, el control del microbioma y la supresión de la inflamación.

Infección de la piel

Está demostrado que la activación de varios TLRs fortalece la barrera formada por las uniones estrechas, que, además, podría también ser regulada indirectamente a través de la barrera química porque *S. aureus* influye en los péptidos antimicrobianos, los que, a su vez, influyen en las uniones estrechas.¹⁵

Además de las infecciones bacterianas por *S. aureus*, los pacientes con DA son más susceptibles a las infecciones virales por herpes simple (eccema herpético) y molluscum contagiosum¹⁶, así como a sensibilizarse con los subproductos de algunos hongos residentes como *Malassezia sympodialis*.¹⁷

La susceptibilidad a la infección por el virus del herpes simple parece ser el resultado de una combinación de deficiencias epidérmicas¹⁸ y respuestas inmunes aberrantes tanto innatas como adaptativas.¹⁹

A su vez, la inflamación cutánea y la desregulación inmune afectan la estructura y la función epidérmica. Esto se expresa en las alteraciones de las proteínas asociadas a la diferenciación; las

proteínas de la envoltura córnea disminuyen, en tanto que la actividad de las proteasas es regulada al alza.²⁰⁻²¹ Tanto la síntesis como el procesamiento de los lípidos se ven afectados.²¹⁻²²

Esta diafonía entre los queratinocitos y las células inmunes es también crucial en la regulación del prurito.²³

Referencias 3.6

1. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich SJ, *et al.* Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1099-110.
2. Jones AL, Curran-Everett D, Leung DYM. Food allergy is associated with Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 137:1247-8.
3. Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, *et al.* Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1272-4.
4. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res 2012; 22: 850-9.
5. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res 2012; 22: 850-9.
6. Lynde CW, Andriessen A, Bertucci V, McCuaig C, Skotnicki S, Weinstein M, *et al.* The skin microbiome in atopic dermatitis and its relationship to emollients. J Cutan Med Surg. 2016; 20: 21-8.
7. Pérez GI, Gao Z, Jourdain R, Ramirez J, Gany F, Clavaud C, *et al.* Body site is a more determinant factor than human population diversity in the healthy skin microbiome. PLoS One 2016; 11: e0151990.
8. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Gallo RL, Leung DY, *et al.* The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 1233-6.
9. Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, *et al.* Staphylococcus epidermidis especially degrades specific proteins associated with Staphylococcus aureus biofilm formation and host-pathogen interaction. J Bacteriol. 2013; 195: 1645-55.
10. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, *et al.* Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. Sci Transl Med. 2017; 9(378): eaah4680.
11. Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. Semin Immunopathol. 2016; 38(1): 29-43.
12. Woscoff A, Troielli P, Label MG, *et al.* Péptidos antimicrobianos: defensas y catelicidinas. Rev Arg Dermatol. 2004; 10(4): 316.
13. Nakatsuji T, Gallo RL. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. J Invest Dermatol. 2012; 132(3 Pt 2): 887-95.
14. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The Immunology of AD and its Reversibility with Broad Spectrum and Targeted Therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139 (4 Suppl): S65-S76.
15. Bäsler K, Brandner JM. Tight junctions in skin inflammation. Pflugers Arch. 2017; 469(1): 3-14.
16. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. Lancet Infect Dis 2013; 13: 877-88.
17. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, *et al.* The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 125-36.
18. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, *et al.* Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 507-13, 513.e1-7.
19. Leung DY, Gao PS, Grigoryev DN, *et al.* Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN- γ response. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 965-73, e5.
20. Batista DI, Perez L, Orfali RL, *et al.* Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 1091-95.
21. Morizane S, Yamasaki K, Kajita A, *et al.* TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 259-61.
22. Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, *et al.* TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. J Invest Dermatol 2014; 134: 1941-50.
23. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. Allergy 2010; 65: 805-21.

Objetivos actuales del tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la DA son reducir el prurito, restablecer la BC, normalizar la disbiosis de la piel y eliminar la inflamación, permitiendo establecer un control persistente de la enfermedad que sea suficiente para que los pacientes puedan llevar una vida normal y funcional en su hogar, trabajo y estudio. Estos objetivos requieren una aproximación escalonada y progresiva de acuerdo a la severidad.¹⁻⁴

Los resultados son indudablemente superiores si se acompañan de un programa de educación formal sobre la enfermedad, sus complicaciones, comorbilidades y tratamientos. La selección de las terapéuticas a emplear se debe adaptar a la severidad de la enfermedad y ajustarse de acuerdo a la edad del paciente, la presencia de comorbilidades atópicas y no atópicas, el cumplimiento, los costos y la accesibilidad, la seguridad y la disponibilidad local de los tratamientos.¹⁻⁵

Referencias

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. JEADV 2018; 32: 657-682.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. JEADV 2018; 32(6): 850-872
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387: 1109-1122.
4. Mohan GC, Lio PA. Comparison of dermatology and allergy guidelines for atopic dermatitis management. JAMA Dermatol. 2015; 151: 1009-1013.
5. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, *et al.* Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120: 10-22

Normas generales

Tratamiento escalonado

Se sugiere un enfoque escalonado, basado en la severidad, la respuesta al tratamiento instaurado y la tolerancia/contraindicaciones a los mismos. Los detalles de cada intervención se comentan a continuación en las secciones siguientes (figura 16)¹⁻⁵



Figura 16. Tratamiento escalonado de la DA [figura de elaboración propia de los autores]

Referencias

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. JEADV 2018; 32: 657-682.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. JEADV 2018; 32(6): 850-872
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387: 1109-1122.
4. Mohan GC, Lio PA. Comparison of dermatology and allergy guidelines for atopic dermatitis management. JAMA Dermatol. 2015; 151: 1009-1013.
5. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, *et al.* Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120: 10-22

4.1 Baño y vestimenta

Higiene e hidratación de la piel

La sequedad de la piel es uno de los síntomas característicos de la DA. Existen múltiples evidencias científicas que demuestran que diversas anomalías genéticas, presentes en los pacientes con DA, responsables de la alteración en la función de barrera de la piel, favorecen el ingreso de alérgenos, con la consiguiente irritación y estímulo de la cascada inflamatoria.¹ Es por ello que la higiene adecuada de la piel y el empleo de emolientes son dos estrategias fundamentales en el manejo de la DA.

Baños

La piel debe ser higienizada en forma eficiente, pero suave. El baño tiene como objetivo remover impurezas, costras y reducir la colonización bacteriana; se recomiendan productos de higiene no irritantes, con pH similar al de la piel y que no contengan moléculas que puedan actuar como alérgenos. El uso de formulaciones con aceite en los últimos minutos del baño favorece la hidratación epidérmica.

El baño debe ser templado (27-30°C) y breve (5-10 minutos), ya que el exceso de calor y el contacto prolongado con el agua tienden a alterar aún más la BC. No existe evidencia que sostenga cuál sería la frecuencia más adecuada de los baños. Esto debe adecuarse a cada situación en particular. Un baño adecuado mejora los síntomas de la DA, como el prurito, es relajante e hidrata el EC.

La piel debe secarse apoyando la toalla suavemente y sin frotar. Para retener la humedad en la piel, es aconsejable aplicar los emolientes dentro de los tres minutos de terminado el baño.

Varios estudios demostraron que la utilización de hipoclorito de sodio (NaOCl) durante el baño, en una proporción de media taza en una bañera grande (0,005 %), permitió una mejoría en las lesiones en los pacientes con DA. Se propone que podría actuar disminuyendo la carga bacteriana, ya que inhibe la actividad de las mismas. Este procedimiento puede no ser adecuado en algunas regiones geográficas, por la composición del agua, que lo puede tornar irritante (ver sección específica). En otro estudio reciente, los baños con hipoclorito de sodio

no demostraron superioridad respecto a los baños con agua, respecto al cambio en la severidad de la DA, pero con ellos se observó una disminución en el uso de corticoides tópicos y antibióticos.

Las sales de baño también pueden tener un efecto beneficioso en la higiene de este tipo de pieles, ya que favorecen la remoción de costras y el material córneo excesivo de la superficie de la piel.¹

La balneoterapia con soluciones iónicas termales, pueden ser de ayuda en algunos pacientes, especialmente cuando son asociadas a fototerapia.³

Los baños con aceites pueden ser también de utilidad, especialmente en los pacientes para los que el uso de emolientes produce un gran discomfort. Deben evitarse aquellos que contengan aditivos proteicos que puedan funcionar como alérgenos, como los que se encuentran en los aceites de maní el coloide de avena. Tampoco están recomendados los utilizados en la industria alimentaria.^{1,2} Es aconsejable evitar el uso de perfumes, espuma de baño y toallas de limpieza perfumadas o con antisépticos.

Vestimenta

Es recomendable el uso de ropa confeccionada con géneros suaves, especialmente algodón o seda, de colores claros, evitando el uso de fibras sintéticas como el nylon y la lana, así como los colorantes intensos en contacto directo con la piel.¹

Debe evitarse el uso de prendas ajustadas y tampoco el abrigo excesivo, ya que el roce y el sudor favorecen la irritación y el prurito. Se recomienda asimismo quitar las etiquetas de la ropa y evitar el contacto con broches metálicos y otros adornos que contengan níquel.²

También se debe minimizar el contacto con fibras sintéticas de la ropa de los adultos, sábanas y toallas ásperas o con alto contenido de fibras sintéticas.

La ropa puede ser una barrera eficaz contra el rascado. Existen prendas especialmente confeccionadas para uso terapéutico.²

Es importante lavar la ropa antes de usarla por primera vez, preferentemente con jabón blanco

Referencias 4.1

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV* 2018; 32: 657-682.
2. Giachetti A, Castro C, Greco M, *et al.* Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(3): 293-294.
3. Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. Bathing and Associated Treatments in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(1): 45-57

u otros detergentes neutros y enjuagarla bien, sin dejar rastros del jabón en las prendas. Se recomienda evitar el uso de suavizantes y otros productos perfumados que se han incorporado en los últimos años al cuidado de la ropa.²

Es necesario seleccionar productos para el lavado de la ropa libres de detergentes y fragancias, y suavizantes que puedan actuar como factores irritantes de la piel o producir eccemas de contacto.¹

4.2 Lavandina y otros antisépticos

Los baños con NaOCl han sido recomendados para los pacientes con DA por diversos autores, con el objetivo de tratar la colonización bacteriana y las sobreinfecciones presentes en los eccemas, aunque su mecanismo de acción aún no es bien conocido.

Una revisión reciente, que incluye 15 estudios publicados, sugiere que los baños con lavandina mejorarían los síntomas clínicos de la DA y restaurarían la diversidad del microbioma al controlar la presencia de *S. aureus* en la piel de estos pacientes.¹

La AAD recomienda para los pacientes atópicos la realización de baños diarios utilizando limpiadores no jabonosos, hipoalergénicos, libres de fragancia, con pH bajo, durante 5 a 10 minutos en agua tibia, seguidos de humectación. No obstante, cuando existen signos de sobreinfección bacteriana, sugiere el uso de baños con lavandina diluida por 5 a 10 minutos, 2 ó 3 veces por semana.²

El contacto directo con el NaOCl al 1% puede causar dermatitis de contacto y urticaria, por lo que la dilución recomendada es de 0,005% (media taza de lavandina al 6%, para uso domiciliario, en una bañera de 150 litros de agua corriente)^{1,3}

El NaOCl ha sido usado como desinfectante y antiséptico desde el siglo 18. Dependiendo del pH, puede presentarse como ácido hipocloroso (HOCl), como ion hipoclorito o como cloro en

su forma molecular (Cl_2). Cuando se mezcla con agua, el NaOCl genera HOCl que es altamente reactivo y, a través de la generación de superóxido, presenta actividad antiséptica, concentración-dependiente, frente a gérmenes Gram negativos y Gram positivos, así como frente a esporas, hongos y virus. Este producto, de acuerdo a su concentración, también podría disolver o prevenir la formación del *biofilm* de *S. aureus*.⁴

Algunos artículos describen que la realización de estos baños reduce el uso de corticoides y antibióticos tópicos. Además, proponen que la lavandina tendría también efectos antiinflamatorios y antipruriginosos.

El uso de lavandina durante el baño en la piel humana parece ser seguro y no alteraría la función de la BC. En un estudio comparativo entre pacientes con DA y sujetos sanos expuestos a baños con NaOCl y baños con agua corriente, no se encontraron diferencias significativas en los valores de hidratación del EC, la PTEA y el pH en la mediciones inmediatas y a los 15, 30 y 60 minutos de inmersión.⁵

En modelos con animales, el NaOCl ha mostrado reducir la inflamación a través de la inhibición del NF- κ B.⁶

Aunque los efectos de la lavandina para algunos autores son prometedores, se necesitan estudios a más largo plazo y que comparen su uso sola o en forma concomitante con los tratamientos convencionales. Por otro lado, para otros autores, los beneficios obtenidos con los baños con lavandina no serían significativamente mayores que los observados con agua corriente, ya que no encontraron diferencias significativas en el EASI ni en la superficie corporal afectada cuando se comparó su uso durante 4 semanas. Estos resultados podrían estar relacionados con la duración insuficiente del estudio o la variedad en la composición iónica o el pH del agua utilizada para los baños.⁷

Existen actualmente ensayos clínicos con productos de higiene que contienen NaOCl. Los resulta-

Referencias 4.2

1. Maarouf M, Shi V. Bleach for Atopic Dermatitis: Beyond Antimicrobials. *Dermatitis*. 2018; 29(3): 120-126.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(1): 116-132.
3. Hostynek JJ, Wilhelm KP, Cua AB, *et al.* Irritation factors of sodium hypochlorite solutions in human skin. *Contact Dermatitis* 1990; 23(5): 316-324.
4. Eriksson S, van der Plas MJA, Morgelin M, *et al.* Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017; 177(2): 513-521.
5. Shi VY, Foolad N, Ornelas JN, *et al.* Comparing the effect of bleach and water baths on skin barrier function in atopic dermatitis: a split-body randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2016; 175(1): 212-214.
6. Leung TH, Zhang LF, Wang J, *et al.* Topical hypochlorite ameliorates NF- κ B-mediated skin diseases in mice. *J Clin Invest* 2013; 123(12): 5361-5370.
7. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, *et al.* Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119(5): 435-440.

dos de los mismos posiblemente aporten nueva información sobre los efectos del NaOCl sobre el microbioma cutáneo, la función de barrera y la inmunidad.

4.3 Emolientes y humectantes: descripción, ventajas comparativas y diferencias

La función de barrera de la piel se desarrolla principalmente dentro del EC, que además de cumplir funciones de barrera física, participa en la termorregulación, el intercambio gaseoso, el mantenimiento de la hidratación adecuada, la inmunidad innata y la protección adicional contra los patógenos. Durante el período fetal tardío (20 semanas de gestación), la piel ya desarrolla una barrera protectora, pero continúa amplificándose dentro del primer año de vida. Los neonatos tienen una piel más delgada y una mayor área de superficie/volumen/radio que los adultos.¹

Existen dos estrategias simples para mantener la piel saludable de los recién nacidos y bebés: la limpieza y el uso de emolientes. La limpieza adecuada de la piel ayuda a mantener la piel del bebé libre de irritantes no deseados, incluida la saliva, las secreciones nasales, la orina, las heces, las enzimas fecales y los microbios patógenos.

El uso de jabón y detergentes agresivos puede elevar el pH de las capas externas de la piel y alterar el delicado equilibrio de enzimas, proteínas, lípidos y microorganismos en la superficie de la piel. Un aumento en el pH conduce a una mayor degradación de la barrera de la piel y, por lo tanto, es una vía común a través de la cual los factores genéticos y ambientales influyen en la función de barrera de la piel.²

La piel seca es muy común en el eccema, incluso en ausencia de mutaciones conocidas de pérdida de función de la FLG. También es posible que la piel sea el principal órgano para el desarrollo de la sensibilización alérgica. La BC defectuosa facilita la interacción de los alérgenos con las células de Langerhans, que son una de las responsables de iniciar la sensibilización. La BC es un objetivo para la prevención no solamente del eccema, sino también de la alergia alimentaria y la progresión al asma y a la rinitis alérgica en la marcha atópica.³

La prevención primaria involucra enfoques destinados a inhibir el desarrollo de la DA en lactantes de alto riesgo y la prevención secundaria involucra tácticas con el intento de detener la marcha atópica, una vez que la DA se manifiesta.⁴

Existe evidencia creciente en relación a la BC deteriorada y la inflamación asociadas con la DA y la sensibilización alérgica. Además, la hipótesis de la exposición alérgica dual, en parte sugiere que la exposición alérgica epicutánea en edades tempranas podría promover la sensibilización alérgica, como primer paso en la marcha atópica; si puede mejorarse la BC y/o puede prevenirse proactivamente la inflamación de la DA, puede disminuirse la incidencia de alergia alimentaria y respiratoria. Hay datos que apoyan el concepto que la sensibilización alérgica puede ocurrir a través de una BC deteriorada. Asimismo se ha asociado el uso de cremas tópicas que contienen aceite de maní para la “dermatitis del pañal”, con mayor riesgo de alergia al maní.⁵ Niveles elevados de alérgenos ambientales de maní se asociaron con un mayor riesgo de sensibilización y alergia al maní en los niños con mutaciones de la FLG o DA, pero no en los niños sin esos factores de riesgo. Algunos estudios sugieren que los niños con DA en el primer año de vida tienen un riesgo aumentado de alergia alimentaria a los 12 meses; aquellos con inicio temprano (antes de los 6 meses) y DA persistente se asocian con riesgo incrementado de asma y rinitis hasta los 18 años de edad.

Los emolientes se definen como un tratamiento tópico con sustancias, tipo vehículo, que carecen de principios activos. Suelen tener humectantes (como la urea o el glicerol) que promueve la hidratación del EC y un oclusor (vaselina) que reduce la evaporación. Dejan una película lipídica que llena los espacios entre los corneocitos, lo cual facilita su adherencia al EC. Lubrican e hidratan la piel, protegen la integridad del EC y de la BC. El uso de cremas hidratantes en recién nacidos prematuros disminuye la PTEA, la severidad de la dermatitis y la colonización bacteriana.

Prevención primaria en niños de alto riesgo

Estudios independientes (realizados en EEUU, Reino Unido y Japón) han demostrado que la aplicación diaria de emolientes en todo el cuerpo en los recién nacidos se asoció a una reducción aproximada al 50% de desarrollo de la DA. Se utilizaron por lo general emolientes estándar, excepto en uno de los ensayos en que usaron formulaciones ricas en lípidos, ceramida dominante. Aunque estas investigaciones apoyan el uso de emolientes para la prevención de la DA, no está claro si se logra a largo plazo o bien si la expresión de la DA se encuentra meramente retrasada o enmascarada; por lo general, fueron a corto plazo (6-7 meses) y debieran ser confirmados por ensayos más grandes, con biomarcadores cutá-

neos y sistémicos y con una duración aproximada de dos años, teniendo además en cuenta la influencia de otras variables como el efecto de emolientes en el microbioma, la penetración/sensibilización de alérgenos, las variaciones estacionales y los programas educativos que involucran a profesionales y familiares.⁶⁻⁹

Algunos autores han demostrado que la aplicación profiláctica de emolientes en recién nacidos prematuros puede incrementar el riesgo de infecciones nosocomiales y por estafilococos coagulasa negativos.

En resumen, se conoce que:

- Deben usarse emolientes en los niños recién nacidos de piel seca o con alto riesgo de DA
- Los emolientes no deben irritar la piel del neonato y pueden contener un balance fisiológico de lípidos epidérmicos, que potencien la función de la barrera (colesterol, ceramida, linolato, palmitato), libre de fragancias, sin preservativos y otros irritantes
- No está del todo establecido si las formulaciones con aditivos (como las ceramidas) mejoran más la función barrera que los emolientes simples.
- No todos los aceites vegetales son apropiados para su uso en la piel. Algunos como los aceites de oliva, soja y mostaza pueden afectar la integridad de la BC. Muchos aceites vegetales son inestables y pueden degradarse por hidrólisis y oxidación, aumentando la probabilidad de crecimiento microbiano, especialmente en ambientes cálidos y húmedos. El uso de emolientes inestables o que se degradan rápidamente pueden producir efectos indeseables, especialmente en la piel del niño.
- Los emolientes que contienen ingredientes inertes y estables, como el aceite mineral, son preferibles para la piel del niño.
- La urea puede causar irritación y disfunción renal en los bebés y debe evitarse en este grupo de edad, mientras que los niños pequeños deben ser tratados con menores concentraciones que los adultos.
- El glicerol es mejor tolerado que la urea, el cloruro de sodio o el propilenglicol en los niños.
- El propilenglicol es fácilmente irritante en los niños menores de dos años y no debe utilizarse por razones de toxicidad en estos grupos etarios.
- La clave para la elección de un emoliente debe basarse en la efectividad en el mantenimiento de la BC, la seguridad, la aceptabilidad y el costo/beneficio.

Se ha demostrado que la hidratación temprana puede alterar el microbioma cutáneo y el pH en el recién nacido de alto riesgo. El uso de emolientes

a largo plazo en recién nacidos ha demostrado disminución del pH de la piel y mayor proporción de *S. salivarium*, contribuyendo a la prevención de la DA.

Las evidencias actuales sugieren que las intervenciones para mejorar la función de barrera de la piel de los neonatos podrían disminuir a la mitad la incidencia de la DA, por lo que se considera una de las estrategias más prometedoras de prevención, pero que aún requiere investigaciones futuras.¹⁰⁻¹¹

Prevención secundaria

Los emolientes son considerados una terapia de primera línea en el tratamiento de la DA, una pieza fundamental en toda estrategia terapéutica. La eficacia de las cremas emolientes en disminuir la xerosis en los pacientes con DA ha sido descrita en múltiples publicaciones. El tratamiento de la sequedad de la piel mejora la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad y reduce los brotes, la necesidad de uso de corticoides y la severidad de los síntomas: de aquí su recomendación como tratamiento adyuvante.¹² Por este motivo el uso de emolientes es una recomendación presente en múltiples guías terapéuticas.¹³⁻¹⁴

Se aconseja el uso de emolientes de una a tres veces en el día, sobre la piel sana de los pacientes atópicos, evitando su aplicación en las áreas inflamadas ya que esto produce síntomas de ardor e intolerancia.¹²⁻¹³

Los emolientes son agentes oclusivos que forman una capa delgada hidrofóbica en la superficie de la piel, disminuyendo la PTEA y favoreciendo con ello la hidratación de la misma. Algunos emolientes, con formulaciones especiales, podrían tener también actividad antimicrobiana, antipruriginosa y antiinflamatoria.¹³

Los productos humectantes, como por ejemplo la glicerina, los alfa-hidroxiácidos, la urea y el sorbitol, retienen agua en la epidermis, simulando la acción del factor humectante natural de los corneocitos.¹⁴

Es aconsejable utilizar emolientes/humectantes que no contengan en su composición alérgenos proteicos que puedan favorecer la sensibilización o el desarrollo de alergias, ya que por poseer una BC alterada, la penetración de los mismos se ve facilitada.

Existen emolientes que presentan en su composición moléculas activas que sustituyen temporalmente la función de BC y favorecen su reparación. Algunos lo hacen por tener un efecto antimicrobiano y otros disminuyendo la PTEA o

por ejercer un efecto antiinflamatorio local. También existen productos con lisados bacterianos que, se postula, favorecerían la recomposición de la diversidad de la microbiota. Estos productos son denominados emolientes activos o emolientes plus; hasta el momento no se ha demostrado que su uso se asocie con diferencias significativas en los resultados cuando son comparados con los productos tradicionales.

En un estudio recientemente publicado, el uso regular de emolientes redujo en forma progresiva y significativa la xerosis en los pacientes atópicos, mejorando los scores POEM, SCORAD y PO-SCORAD, mientras que estos puntajes permanecieron sin modificaciones en aquellos pacientes que no los utilizaron. Los efectos de los emolientes fueron visibles a partir de la primera semana de uso y la mejoría fue progresiva durante las 12 semanas de tratamiento. Tanto la evaluación clínica de los médicos tratantes como la impresión de los padres fueron similares, demostrando que el uso diario de emolientes no sólo mejora la sequedad de la piel, sino que también reduce la severidad de los síntomas.¹⁵

Otros estudios han demostrado que la suspensión del uso de emolientes fue seguida de un rebrote de la enfermedad, mientras que, cuando se reiniciaba, la mejoría pudo ser observada nuevamente.¹⁶

Elegir el emoliente adecuado es un verdadero desafío tanto para el médico como para el paciente. A pesar de la diferencia en sus precios, la mayoría de los ingredientes de los emolientes son similares, y consisten en vaselina, parafina, glicerina, manteca de karité y componentes lipídicos

derivados de plantas.¹⁴ La elección suele basarse en la aceptación y adherencia que el paciente presente al producto.¹⁷

Recomendaciones

- Los emolientes deben ser indicados como tratamiento de base en todos los pacientes con DA. Pueden ser utilizados en forma libre. Se recomienda su uso al menos una vez al día.
- El uso diario de emolientes ha demostrado mejorar la evolución de la enfermedad y disminuir el requerimiento de tratamiento con corticoides
- La elección del producto debe considerar la composición del mismo y las preferencias del paciente. El mejor emoliente es el que se usa.

4.4 Antihistamínicos

El control del prurito es el objetivo de todas las guías de manejo de la DA. Históricamente, el estudio del prurito se centró principalmente en la histamina. Sin embargo, la terapia con antihistamínicos se usó a menudo sin éxito en el tratamiento de muchos trastornos de la piel que tenían al prurito como síntoma.

Como se mencionara previamente, ahora sabemos que la transmisión del prurito se puede dividir en dos categorías: histaminérgica y no histaminérgica.¹ La separación de estos dos sistemas comienza en la periferia, donde cada uno tiene sus respectivos receptores y fibras nerviosas cu-

Referencias 4.3

1. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis; *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(5): 854-857
2. Fernandes JD, Prado de Oliveira ZN, Rivitti Machado MC. Children and newborn skin care and prevention. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1): 102-110
3. Lowe A, Leung DYM, Tang MLK, *et al*. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 145-151
4. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march; *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1723-1724
5. Lack G, Fox D, Northstone K, *et al*. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003; 348: 977-985
6. Simpson EL. Atopic dermatitis prevention. *Dermatol Ther* 2006; 19: 108-117
7. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, *et al*. A Pilot Study of Emollient Therapy for the Primary Prevention of Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(4): 587-593
8. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, *et al*. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 818-823
9. Horimukai K, Morita K, Narita M, *et al*. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis; *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 824-830
10. Galli SJ. Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1289-1300.
11. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al*. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV* 2018; 32: 657-682
12. Tiplica GS, Kaszuba A, Malinauskienė L, *et al*. Prevention of flares in children with atopic dermatitis with regular use of an emollient containing glycerol and paraffin: a randomized controlled study. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 282-289.
13. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, *et al*. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 116-132.
14. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al*. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV* 2018; 32: 657-682.
15. Tiplica G, Boralevi F, Konno P, *et al*. The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children: a randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(7): 1180-1187.
16. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, *et al*. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2014; 28: 1456-1462.
17. Kam LH, Jeng SCK, Wing GG, *et al*. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs in Context* 2018; 7: 212530.

táneas, y continúa hasta el sistema nervioso central, donde cada uno tiene tractos especializados y estructuras neuronales diferentes.²⁻³

En general se puede afirmar que el prurito crónico es inducido principalmente por la vía no histaminérgica, de tal modo que los antihistamínicos tienen un espacio limitado en el tratamiento de la DA. La principal acción farmacológica de los antihistamínicos es antagonizar la histamina a nivel del receptor H₁ en los tejidos.

Su acción se ejerce a través de un agonismo inverso para dicho receptor.⁴ El agonista inverso (antagonista del receptor H₁) se combina con el receptor para desplazar su equilibrio hacia el estado inactivo, además de actuar como un inhibidor competitivo del agonista. Los antihistamínicos sistémicos se han utilizado durante décadas, en un intento de aliviar el prurito en los pacientes con DA. Sin embargo, los escasos ensayos doble ciego y controlados con placebo sólo han mostrado un efecto débil o nulo en la disminución del prurito.⁵⁻¹³

Los antihistamínicos de primera generación que tienen capacidad sedante, como la hidroxicina o la clorfeniramina, pueden permitir un mejor sueño en las situaciones agudas con exacerbaciones de eczema.¹⁴ Por tanto, podría considerarse el uso esporádico a corto plazo de este tipo de drogas en los pacientes con trastornos del sueño causados por el

prurito.¹⁵⁻¹⁶ También pueden evitar el rascado durante el sueño, ya que el prurito empeora por la noche. Sin embargo, por la gran posibilidad que tienen de afectar la capacidad de conducción y manejo de maquinarias en los adultos o la capacidad de aprendizaje de los niños, son ciertamente cuestionados.

Si bien en general el uso de antihistamínicos durante largos períodos de tiempo, aún en niños, es seguro¹⁷, existen pocos datos basados en la evidencia de que el efecto antipruriginoso a largo plazo de los antagonistas H₁ tanto de primera como de segunda generación en los pacientes con DA sea realmente de utilidad.

Si bien se ha demostrado efecto antipruriginoso del uso de antihistamínicos tópicos como la doxepina en los pacientes con DA¹⁸, en general se recomienda no utilizarla debido al riesgo de efectos adversos sistémicos por absorción cutánea y por la posibilidad de desarrollar una dermatitis de contacto fotoalérgica.¹⁹ Además, la doxepina no está licenciada en Argentina.

En resumen, el prurito puede ser causado por varios mediadores además de la histamina, por lo que muchos pacientes no pueden ser tratados únicamente con antihistamínicos. Es evidente que se necesita el desarrollo de nuevos agentes antipruriginosos, sobre todo los que actúan sobre la vía no histaminérgica.

Referencias 4.4

1. Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA, *et al.* A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage* 2012; 59: 3611-3623.
2. Davidson S, Zhang X, Yoon CH, *et al.* The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci* 2007; 27: 10007-10014.
3. Davidson S, Zhang X, Khasabov SG, *et al.* Relief of itch by scratching: state-dependent inhibition of primate spinothalamic tract neurons. *Nat Neurosci* 2009; 12: 544-546.
4. Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H1-antihistamines: inverse agonism, antiinflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489e98.
5. Doherty V, Sylvester DG, Kennedy CT, *et al.* Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile. *BMJ*. 1989; 298(6666): 96.
6. Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, *et al.* Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy*. 1998; 53(2): 180-3.
7. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy*. 1994; 49(1): 22-6.
8. La Rosa M, Ranno C, Musarra I, *et al.* Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy*. 1994; 73: 117-22.
9. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1990; 122(4): 545-51.
10. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, *et al.* 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.
11. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, *et al.* Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy*. 1993; 70(2): 127-33.
12. Chunharas A, Wisuthsarewong W, Wananukul S, *et al.* Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream. *J Med Assoc Thai*. 2002; 85(4): 482-7.
13. Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, *et al.* Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2006; 43(2): 127-34.
14. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.*; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(5): 657-682.
15. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327-49.
16. Schneider L, Tilles S, Lio P, *et al.* Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 295-9, e1-27.
17. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study G. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(6): 535-42.
18. Sher LG, Chang J, Patel IB, *et al.* Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 455-461.
19. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 116-32.

4.5 Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos son la primera línea de tratamiento antiinflamatorio de la DA, tanto en los niños como en los adultos.¹⁻² Actúan sobre una variedad de células inmunológicas incluyendo linfocitos T, monocitos, macrófagos y células dendríticas, interfiriendo en el proceso de presentación antigénica y suprimiendo la liberación de citoquinas inflamatorias.¹ Además, los corticoides tópicos reducen la carga de *S. aureus* a través de la reducción de las citoquinas proinflamatorias que inhiben la producción de péptidos antimicrobianos.³⁻⁴ Están indicados cuando el tratamiento humectante y los cuidados de la piel fallan.

La eficacia de estos fármacos ha sido demostrada en múltiples estudios aleatorizados y controlados para varias preparaciones y potencias.⁵ Disminuyen los signos agudos y crónicos, así como el prurito.⁶⁻⁷ Se encuentran agrupados en 7 clases, desde potencias muy bajas/bajas (clase VII) a muy alta potencia (clase I).⁸ No hay un estándar universal acerca de la dosis; sin embargo, para los pacientes adultos se sugiere el uso de la unidad de la punta del dedo (corresponde a la cantidad que abarca desde la última articulación interfalángica a la punta del dedo índice) que representa aproximadamente 0,5 gramos y que alcanza para ser aplicada en el área equivalente a las dos palmas de las manos.⁹⁻¹⁰

Los niños tienen proporcionalmente una mayor superficie corporal relacionada con el peso, por lo que el grado de absorción es mayor para la misma dosis aplicada. En las reactivaciones agudas significativas, el uso de corticoides de moderada o

alta potencia por períodos cortos puede ser apropiado.¹¹⁻¹² Se recomienda utilizar los corticoides de menor potencia para los tratamientos prolongados, para minimizar los riesgos de efectos adversos. Deben tomarse también precauciones acerca de la potencia de los corticoides tópicos cuando se tratan diferentes sitios de la piel (cara, nuca y otros pliegues), donde la penetración es mayor, con más probabilidad de absorción sistémica. Es importante monitorear las cantidades y el tiempo de uso de los corticoides tópicos ya que impactan en la eficacia y la seguridad.¹

La mayoría de los estudios acerca de la eficacia de este tratamiento involucran dos dosis diarias y esta es la forma que se utiliza más frecuentemente en la práctica clínica. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que la aplicación de corticoides potentes en una dosis diaria puede ser tan efectiva como la aplicación dos veces por día.¹³

Para los brotes agudos se deben aplicar las dosis diarias recomendadas hasta lograr una mejoría importante de las lesiones inflamatorias; luego de obtener el control de los síntomas, se debe cambiar al uso de humectantes y retomar el corticoide tópico en las recaídas. En los últimos años ha sido recomendado un tratamiento proactivo para el mantenimiento para los pacientes que presentan recaídas frecuentes en los mismos sitios de la piel.¹⁴⁻¹⁶ Las dosis en este tipo de tratamiento deben ser bajas (dosis mensual de 15 g en lactantes, 30 g en niños y hasta 60 a 90 g en adolescentes y adultos); asociadas al uso de emolientes, pueden lograr el mantenimiento y evitar las recaídas con bajo riesgo de efectos adversos.¹⁷⁻¹⁹

Tabla 9. Corticoides tópicos utilizados en el tratamiento de la DA⁸

Clase	Fármaco	Forma	% potencia
I Muy alta potencia	Betametasona dipropionato	Ungüento	0,05
	Clobetasol propionato	Crema, espuma, ungüento	0,05
II Alta potencia	Betametasona dipropionato	Crema	0,05
	Mometasona furoato	Ungüento	0,1
	Triancinolona acetónido	Crema, ungüento	0,5
III-IV Potencia media	Betametasona valerato	Crema, espuma, loción	0,1
	Fluticasona propionato	Crema	0,05
	Mometasona furoato	Crema	0,1
	Triancinolona acetónido	Crema, ungüento	0,1
V Potencia media baja	Hidrocortisona butirato	Crema, ungüento, solución	0,1
	Hidrocortisona valerato	Crema, ungüento.	0,2
VI Potencia baja	Desonide	Crema, gel, espuma, ungüento	0,05
VII Más Baja Potencia	Hidrocortisona	Crema, loción, ungüento, solución	0,025; 0,5; 1

Eventos adversos

La incidencia de efectos adversos reportados por los corticoides tópicos es baja. Los efectos cutáneos incluyen púrpura, telangiectasias, hipertrichosis focal, estrías, erupciones acneiformes y rosácea-símil. Uno de los mayores problemas es la atrofia cutánea que puede ser producida por los corticoides de mayor potencia en tratamientos oclusivos, en las zonas de piel delgada o en ancianos.²⁰⁻²¹ Muchos de estos efectos se resuelven al discontinuar el tratamiento.¹

Debe evitarse el uso prolongado para evitar estos efectos adversos. En los tratamientos proactivos, el uso de corticoides de baja potencia una vez por semana por hasta 40 semanas no ha demostrado estos eventos adversos en los protocolos de investigación clínica.²²

Puede desarrollarse dermatitis de contacto al corticoide o a otros ingredientes de las formulaciones. Esto debe considerarse si falla el tratamiento o hay un empeoramiento luego de la aplicación.²²

Si bien no está clara la relación entre el uso de corticoides tópicos y las cataratas o el glaucoma²³, se recomienda ser prudente y minimizar el uso en zonas perioculares.

Los corticoides tópicos de alta o muy alta potencia pueden ser absorbidos en un grado suficiente como para provocar inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Este riesgo se incrementa con el uso prolongado y continuo, especialmente en los individuos que reciben concomitantemente esteroides inhalatorios, intranasales u oral.²⁴ Los niños son más susceptibles por su superficie corporal.

Una revisión sistemática concluyó que los corticoides tópicos para el tratamiento de la DA tiene un buen perfil de seguridad.²³⁻²⁵

Uno de los problemas que se debe enfrentar es el subtratamiento debido a la "corticoideofobia"²⁶ que produce un impacto negativo en el control de la enfermedad.²⁷⁻²⁸ Es importante educar a los pacientes, basados en la evidencia científica actual, para evitar miedos y creencias erróneas, dado que los beneficios superan a los riesgos.

Referencias 4.5

1. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(1): 116-32.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(5): 657-682.
3. Gong JQ, Lin L, Lin T, *et al.* Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 155: 680-7.
4. Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 29-34.
5. Hoare C, LiWan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
6. Lassus A. Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% with hydrocortisone butyrate cream 0.1% in the treatment of atopic dermatitis in children. *J Int Med Res* 1983; 11: 315-9.
7. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, *et al.* Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluciclonide cream 0.1% for atopic dermatitis. *Cutis* 2010; 86: 208-13.
8. Paller AS, Mancini AJ. Chapter 3: Eczematous eruptions in childhood. In: Paller AS, Mancini AJ, eds. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology.* St Louis (MO): Elsevier Inc; 2011. p. 49.
9. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998; 138: 293-6.
10. Nelson AA, Miller AD, Fleischer AB, *et al.* How much of a topical agent should be prescribed for children of different sizes? *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 224-8.
11. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, *et al.* Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002; 324:768.
12. Hebert AA. Desonide foam 0.05%: safety in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 334-40.
13. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007; 334:1272.
14. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, *et al.* Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 164: 415-28.
15. 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.
16. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, *et al.* Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 59-66.
17. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, *et al.* 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: 1212-1221.
18. Diepgen TL. Early Treatment of the Atopic Child Study G. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 278-286.
19. Yamanaka K, Motomura E, Noro Y, *et al.* Olopatadine, a non-sedating H1 antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2015; 24: 227-229.
20. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, *et al.* A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 203-21.
21. Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am J Ther* 2009; 16: 264-73.
22. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006; 17:137-42.
23. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, *et al.* A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 203-21.
24. Ellison JA, Patel L, Ray DW, *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000; 105: 794-9.
25. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, *et al.* Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:1-15; quiz 6-8.
26. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142: 931-6.
27. Beattie PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 549-53.
28. Cork MJ, Britton J, Butler L, *et al.* Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003; 149: 582-9.

4.6 Inhibidores tópicos de la calcineurina¹⁻³

Constituyen un grupo de antiinflamatorios no corticoideos que fueron introducidos en el año 2000. Inhiben la activación de las células T dependiente de la calcineurina, bloqueando la producción de citoquinas proinflamatorias. También se ha demostrado que afectan la activación de los mastocitos. El tacrolimus disminuye el número y la acción co-estimuladora de las células dendríticas epidérmicas.

Tanto el tacrolimus tópico en crema al 0,03 % y 0,1 % como el pimecrolimus al 1 % han demostrado ser más efectivos que el vehículo en estudios a corto y largo plazo en niños y en adultos con DA activa.

El tacrolimus se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en la enfermedad moderada a severa y el pimecrolimus se encuentra indicado para cuadros leves a moderados, como terapia de segunda línea o cuando las otras terapéuticas fallan o producen efectos adversos. Los estudios comparativos muestran mayor efectividad del tacrolimus sobre el pimecrolimus para la DA, independientemente de la severidad.

Pueden ser usados como agentes ahorradores de corticoides, ya que no implican riesgo de atrofia cutánea y presentan menos efectos adversos que los corticoides a largo plazo. Son especialmente útiles en las áreas sensibles como la cara, los párpados y los pliegues, donde los efectos adversos de los corticoides son más riesgosos.

El tacrolimus al 0,03 % y el pimecrolimus al 1 % están indicados en los mayores de 2 años y el tacrolimus al 0,1 % en los mayores de 15 años. Se recomienda su aplicación 2 veces por día durante el brote y en forma intermitente, 2 o 3 veces por semana, en los sitios de enfermedad recurrente, ya que está demostrada su efectividad en reducir las recidivas. De esta forma intermitente, se puede utilizar por largos períodos de tiempo sin mayores efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuentes son el ardor y la sensación de quemazón con la aplicación, que generalmente cede con las aplicaciones sucesivas y un corticoide previo.

Han sido comunicados algunos casos de carcinomas cutáneos y linfomas aunque no se pudo de-

mostrar una relación causal. No se requiere ningún tipo de monitoreo de laboratorio.

4.7 Antibióticos tópicos

Antibióticos en la DA

Los antibióticos, tanto tópicos como por vía oral, se utilizan a menudo en el tratamiento de la DA, aunque los beneficios de su empleo no se han demostrado e incluso presentan desventajas, ya que eliminan no sólo las bacterias patógenas, como *S. aureus*, sino también aquellas bacterias benéficas y pueden, potencialmente, seleccionar gérmenes resistentes, como es el caso de *S. aureus* resistente a la meticilina. Hay evidencia creciente que los microorganismos comensales de la piel normal pueden mejorar la BC y aumentar las defensas del huésped contra los patógenos cutáneos. Por ejemplo, *S. epidermidis* y *S. hominis* secretan moléculas antimicrobianas que inhiben el crecimiento de *S. aureus* y la formación de biopelículas.¹⁻² *S. epidermidis*, además, estimula el TLR-2 para inducir la producción de péptidos antimicrobianos derivados de queratinocitos y aumentar las uniones estrechas para mejorar la barrera de la piel.³⁻⁴

También debe considerarse que los pacientes con DA presentan mayor riesgo de sensibilizaciones de contacto, incluso contra los componentes de los emolientes tales como conservantes, fragancias, emulsionantes y antisépticos, o contra las cremas con antibióticos, en mayor proporción que los individuos sin DA. Por este motivo, el uso frecuente de antibióticos tópicos es un factor de riesgo para este tipo de hipersensibilidad.⁵

Revisiones recientes no evidencian beneficios claros de la terapia con agentes antimicrobianos agregados al tratamiento tópico o aditivos o jabones antisépticos para el baño en los pacientes con DA no infectada.⁶ Sin embargo, si no hay respuesta a los corticoides tópicos o los inhibidores de la calcineurina, o hay infección evidente, se puede considerar el empleo de antisépticos y estos se prefieren a los antibióticos tópicos para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana.⁷

El hipoclorito de sodio al 0,005 % no es solamente antiséptico, también que aumenta el grosor y la proliferación epidérmica.⁸ Su uso intermitente en los niños con DA infectada mostró una disminución

Referencias 4.6

1. Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, et al. *Pediatric Allergy Immunol.* 2018; 29(3): 233-238
2. Eichenfield LF, Tom W, Berger T, et al. *Guidelines of care for the management of AD Part 2.* *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(1): 116-132
3. Boguniewicz M, Alexis A, Beck L, et al. *Expert Perspectives on management of Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A multidisciplinary consensus addressing current and emergent therapies.* *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(6): 1519-1531

significativa de la severidad.⁸ Se realizan baños con agua adicionada con lavandina (*bleach bath*) empleando media taza por bañera de 150 litros, dos veces por semana, junto con la aplicación de mupirocina crema en las narinas, un ciclo de 5 días durante 3 meses. Estos pueden ser empleados como parte de la terapia de mantenimiento de los niños moderada a severamente afectados (aunque el efecto del manejo de la colonización bacteriana recurrente no ha sido establecido). La técnica se puede modificar empleando compresas locales o para el mantenimiento de las áreas que más a menudo muestran una infección secundaria, o para los pacientes con infección actual que no pueden tolerar el baño. Los antibióticos sistémicos sólo deben ser utilizados en casos de infección bacteriana extensa.

El tratamiento con emolientes y corticosteroides o inhibidores tópicos de calcineurina debe continuarse ya que reducen la tasa de colonización por *S. aureus*. Los niños con DA parecen tener una tasa mucho más baja de infección por *S. aureus* resistente a la metilina adquirida en la comunidad, en comparación con la población pediátrica general.⁹

Una fuente subestimada de bacterias son los envases de cremas y pomadas, de los cuales hasta un 53 % están contaminados, un 25 % de ellos con *S. aureus*.

Así, las siguientes recomendaciones parecen ser útiles: 1) Mantener las cremas hidratantes una vez abiertas en el refrigerador; 2) Evitar el contacto directo con las manos; 3) Utilizar envases en pomos o botellas con bomba o verter el contenido a emplear en un utensilio (cucharita, bajalenguas, etc.); 4) Siempre conservar en lugares frescos; 5) Evitar compartir artículos de higiene personal; 6) Usar tejidos antimicrobianos. Las telas impregnadas con plata han mostrado una actividad antimicrobiana significativa, así como mejora del puntaje SCORAD en un ensayo clínico controlado, doble ciego. En los pacientes con DA no infectados, el uso de textiles impregnados con plata no redujo la severidad de la enfermedad, en comparación con el algodón de la ropa interior. Sin embargo, algunos textiles funcionales (telas recubiertas con plata o de seda, así como con un biopolímero natural con quitosano) disminuyen la colonización de la piel por *S. aureus* y reducen la picazón.¹⁰⁻¹³ Algunos de las opciones más nuevas todavía están bajo investigación y parece haber cierta preocupación por la seguridad de los textiles recubiertos de plata en bebés y niños pequeños. Los tejidos de seda recubiertos con AEGIS® no mostraron beneficio clínico en un ensayo clínico multicéntrico controlado.¹⁴

Antivirales

Las infecciones virales, que incluyen herpes simple, varicela zóster, molluscum contagiosum y virus Coxsackie, ocurren con más frecuencia en los pacientes con DA que en individuos sanos, con una tendencia a la enfermedad extendida y/o diseminación.

Eccema herpeticum

El pilar es el tratamiento sistémico con aciclovir o valaciclovir, en la mayoría de los casos administrados por vía intravenosa. Los tratamientos deben iniciarse inmediatamente una vez que se realiza el diagnóstico clínico.¹⁵

Varicela zóster

La infección por el virus de la varicela-zoster en un niño inmunocompetente suele ser una enfermedad leve y autolimitada. Sin embargo, se sabe que esta infección facilita una infección bacteriana secundaria local o sistémica, lo que es motivo de especial preocupación en los niños con DA. Estudios anteriores demostraron la seguridad y la eficacia de la vacunación en estos niños que parecen beneficiarse de esta intervención.¹⁶ La respuesta inmune a la vacuna contra este virus es comparable a la de los niños sanos y, en los niños con DA, la inmunización en el primer año de vida no se asocia con un mayor riesgo de DA grave o sensibilización alérgica.¹⁷ Por lo tanto, se debe aconsejar a los padres de los niños atópicos a que inmunicen completamente a sus hijos.

Molluscum contagiosum

La infección por el virus del molusco contagioso es en general benigna y autolimitada, pero en los pacientes con DA, la diseminación es frecuente. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento. Se ha informado una gran variedad de tratamientos tópicos, como el hidróxido de potasio, la crema de tretinoína y otros. Las terapias físicas como el curetaje y la crioterapia son muy eficaces, pero no siempre son bien toleradas en los pacientes pediátricos.

Eccema coxsackium

Es una forma diseminada de infección por virus Coxsackie que se presenta principalmente en los niños con lesiones activas de DA. La cepa A6 del virus Coxsackie produce manifestaciones anormales, que se clasifican en forma difusa (lesión extendida en el tronco), forma acral (lesiones con una distribución principalmente acral) o eccema coxsackium (lesiones diseminadas en áreas eczemáticas preexistentes). El tratamiento se basa en el uso de esteroides y terapia de envoltura húmeda.¹⁸⁻²¹

Antimicóticos

A pesar del papel de *Malassezia* spp. como comensal en la piel humana sana, se le atribuye un papel pató-

geno en la DA, ya que puede interactuar con la respuesta inmune cutánea local y modificar la función de barrera. Los mecanismos precisos por los cuales *Malassezia* spp. puede contribuir en la patogenia de la DA no se entienden completamente y aún deben ser dilucidados. Se ha demostrado que la sensibilización contra esta levadura que coloniza la piel puede correlacionarse con la actividad de la enfermedad.²²

Varios ensayos aleatorizados y controlados con placebo investigaron el beneficio del tratamiento antimicótico tópico o sistémico para los pacientes con DA.²³ Las terapias antifúngicas son más efectivas en ciertos subgrupos de DA; por ejemplo, muestra efectos beneficiosos en los pacientes con DA de tipo cabeza-cuello y con IgE detectable contra *Malassezia*.²⁴⁻²⁵

La clase más común de medicamentos antifúngicos prescritos a los pacientes con DA son los azoles, como el ketoconazol en tratamientos tópicos (que también tienen algunas propiedades antiinflamatorias) y el itraconazol o el fluconazol en forma oral. Para los tratamientos tópicos, también son muy recomendables los compuestos con ciclopirox olamina o zinc piritiona, en particular para aquellos pacientes que sufren dermatitis de cabeza y cuello.

Resumen de la evidencia

- La aplicación a largo plazo de antibióticos tópicos no se recomienda debido al riesgo de aumentar las resistencias y sensibilizaciones.
- Los antibióticos orales no tienen ningún beneficio en la DA, siempre y cuando las lesiones cutáneas no estén obviamente sobreinfectadas y sean extensas.
- Una revisión Cochrane no mostró evidencia de beneficios del empleo de sustancias antisépticas en pacientes con DA no infectados.
- Los corticoides tópicos y los inhibidores de la calcineurina reducen la tasa de colonización por *S. aureus* en la DA.
- Los textiles con antisépticos tienen un efecto clínico moderado sobre la DA. Las prendas de seda recubiertas con AEGIS® no muestran un beneficio clínico superior al tratamiento proactivo.
- La vacunación contra el virus varicela zóster es segura, eficaz y beneficiosa para los niños con DA.
- Una terapia antifúngica puede ser eficaz en algunos pacientes con DA, principalmente en aquellos que sufren de la variante de cabeza y cuello o con sensibilidad demostrada por IgE a *Malassezia* spp.

Referencias 4.7

1. Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, et al. Staphylococcus epidermidis especially degrades specific proteins associated with Staphylococcus aureus biofilm formation and host-pathogen interaction. *J Bacteriol* 2013; 195: 1645-55.
2. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017; 9 :378.
3. Otto M. Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Rev Dermatol* 2010; 5: 183-95.
4. Yuki T, Yoshida H, Akazawa Y, et al. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2011; 187: 3230-7.
5. Heine G, Schnuch A, Uter W, et al; Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy* 2006; 61: 611-16.
6. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 12-26.
7. Leung TH, Zhang LF, Wang J, et al. Topical hypochlorite ameliorates NF-kappa B mediated skin diseases in mice. *J Clin Invest*. 2013; 123(12): 5361-70.
8. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, et al. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; 123: e808-e814.
9. Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, et al. Children with atopic dermatitis appear less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the San Diego experience. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 6-11.
10. Lopes C, Silva D, Delgado L, et al. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 603-613.
11. Vlachou C, Thomas KS, Williams HC. A case report and critical appraisal of the literature on the use of DermaSilk in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e901-e903.
12. Jaeger T, Rothmaier M, Zander H, et al. Acid-coated textiles (pH 5.5-6.5) – a new therapeutic strategy for atopic eczema? *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 659-663.
13. Lopes C, Soares J, Tavaría F, et al. Chitosan coated textiles may improve atopic dermatitis severity by modulating skin staphylococcal profile: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; 10: e0142844.
14. Thomas KS, Bradshaw LE, Sach TH et al. UK Dermatology Clinical Trials Network's CLOTHES Trial Team. Silk garments plus standard care compared with standard care for treating eczema in children: a randomised, controlled, observer-blind, pragmatic trial (CLOTHES Trial). *PLoS Med* 2017; 14: e1002280.
15. Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 329-337.
16. Kreth HW, Hoeger PH, Members of the VZVADsg. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in children between 1 and 9 years of age with atopic dermatitis. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 677-683.
17. Schneider L, Weinberg A, Boguniewicz M et al. Immune response to varicella vaccine in children with atopic dermatitis compared with nonatopic controls. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1306-1307 e2.
18. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 667-674.
19. Rush J, Dinulos JG. Childhood skin and soft tissue infections: new discoveries and guidelines regarding the management of bacterial soft tissue infections, molluscum contagiosum, and warts. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 250-257.
20. Lynch MD, Sears A, Cookson H, et al. Disseminated coxsackievirus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 525-528.
21. Johnson VK, Hayman JL, McCarthy CA, et al. Successful treatment of eczema coxsackium with wet wrap therapy and low-dose topical corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 803-804.
22. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, et al. The role of Malassezia spp. in atopic dermatitis. *J Clin Med* 2015; 4: 1217- 1228.
23. Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 480-483.
24. Svejgaard E, Larsen PO, Deleuran M, et al. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 445-449.
25. Brodská P, Panzner P, Pizinger K, et al. IgE mediated sensitization to malassezia in atopic dermatitis: more common in male patients and in head and neck type. *Dermatitis* 2014; 25: 120-126.

Fototerapia

La fototerapia constituye un método válido de segunda línea, cuando otras medidas tópicas han fallado. En general, la DA se beneficia con los diferentes tipos de fototerapia: los ultravioleta A (UVA) solos o combinados con psoralenos (fotoquimioterapia: PUVA), los UVA1 de gran longitud de onda, los UVA1 de luz fría, los ultravioleta B (UVB) de banda amplia (UVB-BB: *broadband*) o de banda angosta (UVB-NB: *narrowband*) y la combinación de UVA-UVB o luz de espectro total (incluyendo UVA, infrarroja y luz visible).¹ En los últimos años se han preferido los UVA1 y los UVB-NB, aunque faltan estudios aleatorizados. Hay diferentes esquemas, en general asimilados a los que se usan en la psoriasis. A veces simplemente es útil la exposición a luz natural.

Las indicaciones son tanto para niños como para adultos, prefiriéndose los UVA1 para las formas agudas y las exacerbaciones, y los UVB-NB para los casos crónicos (fuerte recomendación y nivel de evidencia II) y para las terapias de mantenimiento. En el embarazo es segura la UVB, debiéndose evitar el PUVA.²

La eficacia de la fototerapia se atribuye a varios factores: reduce la cantidad de células inflamatorias en la piel; disminuye los marcadores inmunes; produce hiperplasia epidérmica (reversible) con

espesamiento del EC, lo que aumenta la barrera protectora frente a antígenos externos; y reduce las infecciones bacterianas, en particular por *S. aureus*. La fototerapia UVA apunta a las células de Langerhans epidérmicas y a los eosinófilos, mientras que la UVB es efectiva en bloquear la función de las células presentadoras de antígenos y la producción de citoquinas por los queratinocitos. La UVB-NB mostró también ser útil para reducir la colonización microbiana.

Podemos decir que la fototerapia constituye un método seguro y en general bien tolerado, aunque los pacientes a veces no toleran el calor de algunos equipos. Los efectos secundarios son fotodaño, xerosis, eritema, pigmentación, queratosis actínicas, quemaduras y síntomas molestos. El riesgo de carcinogénesis es controversial, pero posible, al igual que las cataratas, pero, si ocurre, es muy poco frecuente. Se debe tener en cuenta que el paciente puede inicialmente experimentar una exacerbación, debido al calor, o por los mismos UV. Se debe usar con precaución, sobre todo en los niños.³

En conclusión, la fototerapia es un método a tener en cuenta, ya sea como monoterapia, o en combinación con drogas sistémicas, en particular corticoides.

Referencias

1. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety efficacy of phototherapy. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015; 8: 511-20.
2. Babalola O, Strober BE. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. *Dermatol Therapy* 2013; 26: 293-301.
3. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, *et al*. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Ascthma Immunol* 2018; 120: 10-22

Tratamientos sistémicos

5.1 Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos son un tratamiento aprobado por algunas agencias regulatorias, como la FDA para el tratamiento de la DA. En nuestro medio, es sumamente común el uso de corticoides orales o inyectables en pacientes con DA severa o en las exacerbaciones, pero su empleo debe desaconsejarse, siempre que sea posible, en razón de sus frecuentes y progresivos efectos adversos.¹

En casos especiales su utilización puede considerarse; por ejemplo, como tratamiento de corto plazo (una semana) como opción en una exacerbación aguda. Su empleo, restringido a los pacientes adultos con DA severa, no debe exceder los 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalentes.¹

Su otro empleo aceptable es como tratamiento puente hasta la administración de otra terapia sistémica aprobada, debido a que su suspensión puede generar un rebrote de la enfermedad. El empleo de corticoides a largo plazo no se recomienda, dado que se dispone de alternativas tanto o más eficaces, con mejor perfil de seguridad.¹

5.2 Inmunosupresores

En general, cuando el control de la DA no puede obtenerse por tratamientos tópicos y fototerapia, se debe considerar el empleo de terapias sistémicas, tradicionalmente inmunosupresores y, más recientemente, agentes biológicos.

Diferentes inmunosupresores se han empleado como tratamiento sistémico de la DA; de ellos, solo la ciclosporina tiene aprobación regulatoria por la

ANMAT en nuestro medio. Resumimos a continuación algunas de las principales características de los fármacos más empleados:

Ciclosporina¹⁻⁹

- Es el único fármaco con indicación aprobada por la ANMAT para la DA
- Dosis: 2-5 mg/kg/día, dividida en 2 dosis.
- Monitorear: hipertensión arterial, función renal, infecciones.
- No debería utilizarse por más de un año. La aparición (o empeoramiento) de hipertensión arterial o deterioro de la función renal puede llevar a su discontinuación.
- [Nivel de evidencia 1a, Fuerza de la recomendación: A según las guías EADV 2018; fuerza de la recomendación: 7,5 (moderada), nivel de consenso: 80% (alto) según el Consenso Internacional Multidisciplinario sobre el manejo de la DA moderada a severa]
- La duración del tratamiento con ciclosporina es guiada clínicamente por la eficacia y tolerancia observadas. En cualquier caso no debería usarse más de 12 meses [nivel de evidencia, fuerza de la recomendación: D según las Guías EADV 2018]

Sin aprobación regulatoria (uso off label)¹⁰⁻¹²

- Metotrexato: es frecuentemente utilizado. Dosis habitual: 7,5-25 mg semanales. Monitorear infecciones, hepatograma, síntomas digestivos [nivel de evidencia 4, fuerza de la recomendación: C según las guías EADV 2018]
- Otros: azatioprina, mofetil de micofenolato.

Referencias 5.1

1. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, *et al.* Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol* 2018; 178: 768-775.

Tabla 10. Generalidades sobre los inmunomoduladores

	Ciclosporina	Metotrexato	Corticoides	Dupilumab
Recomendación general	++ (intervención para cuadros agudos)	++ (mantenimiento a largo plazo)	No se recomiendan más	Mantenimiento a largo plazo
Tiempo de respuesta (semanas)	2	8-12	1-2	4-6
Tiempo hasta la recaída al suspender (semanas)	< 2	> 12	< 2	> 8
Eventos adversos más importantes	↑ Creatinina plasmática ↑ Presión arterial	Hematológicos ↑ Enzimas hepáticas Gastrointestinales	Síndrome de Cushing Osteoporosis Diabetes	Conjuntivitis
Fuerza de la recomendación (grado de evidencia)	A (1a)	C (4)	D (-)	A (1a)

Tabla 11. Inmunomoduladores (dosis y situaciones especiales)

	Ciclosporina	Metotrexato	Azatioprina	Micofenolato	Corticoides	Dupilumab
Dosis de inicio en adultos	3-5 mg/kg/día	5-15 mg/semana	50 mg/día	MMF: 1-2 g/día EC-MPA: 1,44 g/día	0,2-0,5 mg/kg/día	600 mg dosis de carga
Dosis de mantenimiento en adultos	2,5-3,0 mg/kg/día	En general 15 mg/semana; se puede aumentar hasta 25 mg/semana	2-3 mg/kg/día*	MMF: 2-3 g/día EC-MPA 1,44 g/día	NO	300 mg cada 2 semanas
Embarazo	Posible	Teratogénica, contraindicación absoluta	Datos conflictivos, posible con indicación estricta	Teratogénica, contraindicación absoluta	Posible	Datos limitados
Paternidad	Posible	Poca información, datos conflictivos, contraindicado	Poca información, posible con indicación estricta	Datos conflictivos	Posible	Sin datos aún

MMF: micofenolato mofetil; MPA: ácido micofenólico

Referencias 5.2

- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV* 2018; 32: 657-682.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *JEADV* 2018; 32(6): 850-872
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-1122.
- Mohan GC, Lio PA. Comparison of dermatology and allergy guidelines for atopic dermatitis management. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 1009-1013
- Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, *et al.* Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 10-22
- Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, *et al.* Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 531-535
- Mohan GC, Lio PA. Comparison of dermatology and allergy guidelines for atopic dermatitis management. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 1009-1013
- Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, *et al.* Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: a comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: S49-S57.
- van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, *et al.* Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2015; 172: 1621-1627
- van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, *et al.* Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016; 175: 199-202
- Roekevisch E, Schram ME, Leeftang MMG, *et al.* Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: two years follow-up data. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 141: 825-827
- Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 1074-1084

5.3 Medicamentos biológicos aprobados

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG4) que bloquea la señalización de IL-4 e IL-13, pues bloquea la cadena alfa del receptor común de IL-4 presente en los receptores de IL-4 e IL-13, inhibiendo en consecuencia la inflamación de tipo 2 que estas citoquinas promueven.¹⁻³

El dupilumab es el primer biológico aprobado para el tratamiento de adultos y adolescentes con DA moderada a severa. Ha demostrado mejorar significativamente la severidad de la enfermedad, con reducción de las escalas IGA, EASI y SCORAD. El 62 % de los pacientes tratados en estudios de fase 2 lograron una respuesta EASI75, comparada con solo el 15 % en las ramas placebo después de 16 semanas.¹⁻³

En estudios de fase 3, cuando el dupilumab se empleó combinado con corticoides tópicos, el 65 % de los pacientes tratados lograron una respuesta EASI75 contra el 22 % de los tratados solo con corticoides tópicos.¹⁻³

El efecto adverso más común es la aparición de conjuntivitis, la cual es más común en las formas más severas y con antecedentes de conjuntivitis previas.⁴

El dupilumab se recomienda como una droga con capacidad de modificar la enfermedad para los pacientes con DA moderada a severa en quienes el tratamiento tópico es insuficiente y otros tratamientos sistémicos son ineficaces o no recomendables por seguridad. El dupilumab siempre debe ser combinado con emolientes y puede ser adicionado con antiinflamatorios tópicos según se necesite.

El dupilumab se administra por inyección subcutánea. La dosificación recomendada para pacientes adultos es una dosis inicial de carga de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg, administrados semana por medio.

Indicación propuesta para el uso de dupilumab en Argentina (SAD-AAEIC)

Pacientes adultos con DA severa, que evidencian falta de respuesta a los **tratamientos tópicos**, una vez optimizados.

Definida por:

- EASI \geq 21 ó
- SCORAD \geq 50 ó
- DLQI \geq 11

Con respuesta terapéutica inadecuada o insuficiente y/o aparición de efectos colaterales o contraindicaciones para el uso de los tratamientos sistémicos aprobados (ciclosporina o fototerapia) o alternativamente tratamientos *off label* como metrotexate.

Definiciones de respuesta insuficiente/ no respuesta e indicación de escalar tratamiento en la DA

Las definiciones a tal fin están basadas en recomendaciones de expertos. En todas las guías y consensos internacionales se sugiere un enfoque escalonado. Asimismo, la guía europea (EADV 2018) plantea, adicionalmente, un enfoque basado en la severidad, de forma tal que un paciente con enfermedad severa no debería ser tratado únicamente con emolientes, sino con terapias antiinflamatorias tópicas y sistémicas.

En el enfoque escalonado, cobra relevancia definir la **respuesta al tratamiento**. En este sentido, las recomendaciones también se basan en opiniones de expertos, aunque con alto grado de consenso.

La **falla al tratamiento (o respuesta insuficiente)** a pesar de utilizar la dosis correcta por el tiempo mínimo sugerido y con adecuada adherencia por parte del paciente, puede definirse como **al menos una** de las siguientes situaciones:

- **Mejoría clínica inadecuada:** para los tratamientos sistémicos clásicos no se ha definido un parámetro. Para el caso del dupilumab, la agencia NICE definió que debería demostrarse una reducción de al menos el 50% en el score de severidad inicial o una mejoría de al menos 4 puntos en la escala de calidad de vida DLQI.
- **Falla o incapacidad de lograr un control o mejoría estable** de la enfermedad *a largo plazo* (no se pueden evitar las exacerbaciones o *flares*)
- **Presencia de afectación continua** mientras se administra el tratamiento (persisten prurito, dolor, alteración del sueño, mala calidad de vida)

- **Eventos adversos inaceptables o poca tolerancia al tratamiento** pese a una respuesta terapéutica positiva.

[Fuerza de la recomendación: 9 (alta); nivel de consenso: 100% (alto). Consenso Internacional Multidisciplinario sobre el manejo de la DA moderada a severa, 2017]

Cómo evaluar la respuesta al dupilumab

- Paciente no respondedor al dupilumab:** no se verifica una mejoría clínicamente significativa (EASI: diferencia mínima clínicamente importante de 6,6 puntos o DLQI < 4 puntos); el tratamiento debería suspenderse luego de 16 semanas ya que es improbable que la respuesta aparezca.
- Paciente con respuesta parcial al dupilumab:** el puntaje EASI mejora más de 6,6 puntos pero no llega a disminuir el 50 % en relación al basal; DLQI se mejora ≥ 4 puntos. El tratamiento debe mantenerse y el paciente ser reevaluado; se pueden considerar tratamientos adicionales al dupilumab.
- Paciente con respuesta significativa:** EASI disminuye ≥ 50 % del basal o DLQI se reduce 4 o más puntos. Dupilumab debe mantenerse mientras persista la respuesta.

[Recomendación de expertos consensuada entre el Grupo de Trabajo de Dermatitis Atópica de la Sociedad Argentina de Dermatología y la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica]

5.4 Futuras terapéuticas¹⁻²

Anticuerpos monoclonales contra IL-13 e IL 31-RA

La IL-13 es una citoquina pleiotrópica Th2, implicada no solamente en la patogenia de la DA, sino también en el asma y la fibrosis pulmonar. Es predominantemente liberada por las células Th2, además de los granulocitos y los monocitos/macrófagos.

También es importante la IL-31, reconocida citoquina inflamatoria, también liberada primariamente por las células Th2, en particular CD4+, y en menor cantidad por eosinófilos, células dendríticas y macrófagos. Es importante en la producción de prurito. La señalización de la IL-31 se completa cuando se une a un receptor complejo compuesto por oncostatina M receptor beta e IL-31 receptor alfa (IL-RA)

Se han iniciado ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales contra IL-13 e IL-31RA: tralokinumab (IL-13), lebrikizumab (IL-13), nemolizumab (IKL-31RA) y BMS-981164 (IL-31); tienen un efecto antagonista sobre moléculas inflamatorias que parece promisorio en la terapia de la DA moderada a severa, especialmente cuando otros tratamientos fallan.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)

La PDE4 participa en la regulación de citoquinas proinflamatorias, vía degradación del adenosín monofosfato cíclico (cAMP). La inhibición de la PDE4 lleva a un aumento de niveles de cAMP.

Los inhibidores de la PDE4 (crisarobole) son un prometedor avance en el tratamiento tópico de adultos y niños con DA. El apremilast es una molécula pequeña, estudiada para su uso en múltiples desórdenes inmunes, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la psoriasis y la artritis psoriásica. Hay en ejecución diversos estudios sobre su efectividad en la DA.

Inhibidores de la quinasa Janus (JAK)

La vía de la JAK es un regulador de la inmunidad y mieloproliferación. Las JAKs comprenden un grupo de 4 quinasas asociadas a receptores (JAK1, JAK2, JAK3 y tirosinquinasa 2), que median cambios transcripcionales por fosforilación de factores de transcripción de la familia del señalador transductor y activador de transcripción (STAT).

Referencias 5.3

1. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, *et al*; SOLO 1 and SOLO 2 investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2335-2348
2. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, *et al*. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-2303
3. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, *et al*. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomised phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018; 178(5): 1083-1101.
4. Akinlade B. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019; 181(3): 459-473.

Los inhibidores JAK son otro grupo de pequeñas moléculas con efectos inmunosupresores y anti-proliferativos mediante la vía STAT. Los inhibidores de la vía JAK-STAT se emplean como tratamiento de enfermedades hematológicas e inflamatorias. Se tiene evidencia de que los inhibidores JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, ruxolitinib) constituyen alternativas terapéuticas para la DA. El tofacitinib puede usarse por vía oral (comprimidos de 5 mg) y en forma tópica al 2 %.

Antagonistas TRPV1

Los receptores transitorios potenciales (TRP) de canales iónicos son mediadores de la señalización somatosensorial (calor, dolor, gusto). Se expresan en diversas células como queratinocitos, mastocitos y células T. El miembro 1 de la subfamilia V (TRPV1) es una molécula importante en la neurotransmisión del prurito en la DA. Hay ensayos preliminares sobre la utilidad de los antagonistas

(antagonista de neuroquinina, inhibidor de TRKA quinasa) en aplicación tópica en el control de este síntoma.

Inhibidores de células T

Se están ensayando nuevos agentes biológicos que actúan en forma similar al dupilumab, bloqueando la IL-4, entre ellos, el anticuerpo monoclonal y el anticuerpo bloqueador OX40 que hacen blanco en la misma vía de la TSLP.

Inhibidores de leucotrienos y prostaglandinas

Tanto los leucotrienos como las prostaglandinas han sido implicados en la patogenia de la DA. Se están estudiando medicamentos que hacen blanco en los eicosanoides (timapriprant, zileutón) y podrían resultar beneficiosas.

Referencias 5.4

1. Zirwas MJ (eds). New and emerging therapies for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol suppl* 2018; 78(3):S25-S83
2. Edwards T, Patel NU, Blake A, *et al*. Insights into future therapeutics for atopic dermatitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018; 19(3): 265-278

Aspectos pediátricos

La DA es una de las enfermedades crónicas de la piel más comunes de la infancia, llegando a una prevalencia del 10 al 20 % en la primera década de la vida según reportes de países desarrollados.¹ El inicio de la enfermedad generalmente ocurre antes del primer año de edad en el 60 % de los bebés afectados y antes de 5 años de edad en el 85 % de los niños afectados.²

En la tabla 12 se muestran las diferencias clínicas de la DA para distintas edades.

6.1 Etiología

Las manifestaciones clínicas en los niños son debidas a la interrelación de factores genéticos, inmunológicos, metabólicos, infecciosos, neuroendocrinos y ambientales.³

Se demostró que, en estos niños, existe una función de barrera epidérmica defectuosa resultante de diferentes circunstancias como una disminución de la expresión de los genes de la FLG, nive-

les reducidos de ceramida, niveles aumentados de enzimas proteolíticas endógenas e incremento de la PTEA.⁴

A todo ello se suma la falta de ciertos inhibidores de proteasa endógenos en la piel atópica, con incremento de las proteasas exógenas de *S. aureus* y los ácaros del polvo doméstico. El uso de jabones y detergentes puede aumentar el pH local y la actividad de las proteasas endógenas, como la enzima quimiotrópica del EC.⁴ Esto favorece el ingreso de alérgenos por la piel dañada e incrementa la colonización microbiana con una expresión compleja de citoquinas y quimioquinas.

La lesión mecánica, por traumatismo, infección o incluso simplemente por el rascado del prurito asociado con la piel atópica, estimula la producción local de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral. Estas citoquinas se unen a los receptores del endotelio vascular, inducen moléculas de adhesión en las células endoteliales vasculares y conducen a la extravasación de células inflamatorias en la piel.

Tabla 12. Diferencias clínicas según los distintos grupos etarios

	Infancia	Niñez	Adolescentes y adultos
Rango etario	Nacimiento a 6 meses	6 meses a 12 años	>12 años
Lesiones	Pápulas exudativas eritematosas y placas	Pápulas húmedas eritematosas y placas, intercaladas con placas liquenificadas particularmente en las áreas flexurales	Pápulas eritematosas y placas xeróticas con costras
Distribución	Cuero cabelludo, cara, tronco y superficies extensoras	Superficies flexurales incluyendo huecos poplíteo y antecubital, muñecas y cuello	Manos, superficies flexurales y parte superior del tronco

Adaptada y modificada de Barret M, *et al.* Immunol Allergy Clin N Am 2017; 37: 11-34

Referencias 6.1

1. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population. *Pediatrics* 2008; 122: 812-824
2. Rajka G. Essential Aspects of Atopic Dermatitis. Berlin, Germany: Springer; 1989
3. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, *et al.* Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(6): 1088-1095
4. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, *et al.* New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(1): 3-21
5. Miedzobrodzki J, Kaszycki P, Bialecka A, *et al.* Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21(4): 269-276
6. Toda M, Leung DY, Molet S, *et al.* Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(4): 875-881

La expresión de citoquinas es diferente en las formas de presentación aguda y crónica. La forma aguda se asocia con la producción de citoquinas Th2, tales como IL-4 e IL-13, que median el isotipo de inmunoglobulina hacia la síntesis de IgE y regulando positivamente la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales. También contienen niveles elevados de IL-17, una citoquina que induce la liberación de mediadores proinflamatorios de los macrófagos y los fibroblastos. En cambio, las lesiones crónicas de la DA se asocian con la IL-5, que está involucrada en el desarrollo y supervi-

vencia de eosinófilos, producción de las citoquinas similares a Th1 (IL-12 e IL-18) y varias citoquinas asociadas a la remodelación, como IL-11 y el factor de crecimiento tisular β .⁵⁻⁶

6.2 Consideraciones especiales para la DA en edad pediátrica

Tal como se muestra en la tabla 13, existen a) factores esenciales, b) factores importantes y c) hechos clínicos asociados. También se detallan los

Tabla 13. La DA en la edad pediátrica

Características esenciales (deben estar presentes)	Características importantes (observadas en la mayoría de los casos y que brindan apoyo para el diagnóstico)
Prurito	Edad temprana de inicio
Dermatitis eczematosa (aguda, subaguda o crónica)	Atopía
Morfología típica y patrones específicos de la edad	Historial personal o familiar
Evolución crónica o recidivante	Reactividad de IgE
	Xerosis
Hechos clínicos asociados (sugieren el diagnóstico de DA, pero son demasiado inespecíficas como para ser utilizados como criterios de detección en investigación y en estudios epidemiológicos)	
Respuestas vasculares atípicas (ej.: palidez facial, dermatografismo blanco, respuesta blanqueada tardía)	
Queratosis pilar / palmas hiperlineales / ictiosis	
Cambios oculares / periorbitarios	
Otros hallazgos regionales (cambios periorales / lesiones periauriculares)	
Acentuación perifolicular / liquenificación / lesiones de prurigo	
Diagnósticos diferenciales	
Dermatitis de contacto (alérgica e irritativa)	
Dermatitis seborreica	
Sarna	
Psoriasis	
Impétigo	
Erupciones medicamentosas	
Dermatitis perioral	
Ictiosis y trastornos de queratinización (p. ej.: síndrome de Netherton)	
Linfoma cutáneo	
Síndromes de inmunodeficiencia (p. ej.: síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgE, etc.)	
Deficiencia de zinc (acrodermatitis enteropática)	
Variantes potenciales / características asociadas de la DA	
Ictiosis vulgar	
Queratosis pilar	
Eczema numular	
Pitiriasis alba	

Adaptada y modificada de Andrew C, *et al.* Management of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population. *Pediatrics*. 2008; 122: 812-824

diagnósticos diferenciales que deben ser tenidos en cuenta para evitar la confusión con otras afecciones dermatológicas frecuentes en los niños. Se recomienda reevaluar los criterios diagnósticos periódicamente para garantizar su exactitud, evaluar las comorbilidades, evitar la sobreinfección, conversar con los padres acerca de los puntos críticos del tratamiento, enfocarse en su adherencia y verificar la eficacia y la tolerancia al mismo.

Es importante que los médicos reconozcan a la DA como una amenaza directa para el estado físico y social general de un niño que impacta en la dinámica familiar. Los cambios físicos de la enfermedad pueden afectar a los pacientes pediátricos de diversas maneras, como la falta de sueño, el bajo rendimiento escolar (marcado por la incapacidad para concentrarse, los problemas de conducta, la baja autoestima), ser objeto de burlas por parte de otros niños, la disminución de la participación en deportes y otras actividades, el estrés y la ansiedad. El deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud puede ser al menos igual a la experimentada con muchas otras enfermedades crónicas de la niñez, como la diabetes y la fibrosis quística.¹

La carga económica de la DA en los niños y sus familias es enorme, con tratamientos que consumen mucho tiempo, cambios en la dieta y el hogar, y un impacto financiero significativo, estimado en casi mil millones de dólares al año en los Estados Unidos.²

Desde una perspectiva de salud pública, la prevalencia de DA en los niños ha aumentado constantemente en las últimas décadas y es paralela a los aumentos en la prevalencia del asma, la rinoconjuntivitis alérgica y las entidades emergentes como la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis.³ La vinculación epidemiológica entre la DA, la rinitis alérgica y el asma, conocida como tríada atópica, es particularmente frecuente. En general, la DA es el primer desorden que se manifiesta y ha llevado al concepto de la “marcha atópica”. Parecería que,

en los bebés con DA, la sensibilización epicutánea conduciría a respuestas alérgicas sistémicas, sensibilización de las vías respiratorias y predisposición a desarrollar asma y/o rinitis alérgica más adelante en la infancia. La intervención temprana podría mejorar los resultados con respecto al curso clínico de la DA e influir en el desarrollo posterior de asma y rinitis alérgica.⁴

6.3 Orientación terapéutica en niños

El tratamiento exitoso implica educar a los pacientes y sus familias sobre la DA como una enfermedad compleja y crónica, reducir los signos y síntomas, prevenir y disminuir la severidad y la frecuencia de las exacerbaciones, modificar el curso general de la enfermedad y, de ser posible, frenar la marcha atópica.¹

El abordaje terapéutico debe incluir estrategias a largo plazo sobre el cuidado de la piel, identificación y evitación de los desencadenantes de las exacerbaciones y, además, recursos farmacológicos y no farmacológicos. Los médicos deben desarrollar una estrategia terapéutica personalizada que se adapte a la edad y necesidades del niño, la extensión y localización de la enfermedad, la presentación y el curso general de la enfermedad (incluyendo persistencia, severidad, frecuencia de exacerbaciones, etc.) Para maximizar el cumplimiento, es importante que los médicos tratantes sean sensibles a la ansiedad de los padres sobre la enfermedad y a los posibles efectos adversos reales o percibidos de los tratamientos disponibles. Se les debe explicar ampliamente las indicaciones, las contraindicaciones, el perfil de seguridad y la forma de uso como terapia de mantenimiento crónica *versus* los tratamientos de las exacerbaciones agudas.² Se les debe explicar cómo evitar los desencadenantes cuando esto sea posible. En la tabla 14 se muestran los desencadenantes de exacerbaciones más frecuentes.

Referencias 6.2

1. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, *et al.* Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. 2004; 114(3): 607–611
2. Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 1–6.
3. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998; 351(9111): 1225–1232
4. Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. The demographic profile of a large population of infants with atopic dermatitis: a longitudinal study on the development of asthma and allergies. Abstract and poster presented at the American Academy of Dermatology annual meeting; February 2–6, 2007; Washington, DC

Tabla 14. Desencadenantes potenciales de la DA

1) Asociados con el contacto directo

- Artículos de tocador que contienen alcohol, astringentes o fragancias
- Detergentes / jabones fuertes
- Ropa abrasiva (lana o sintéticos)

2) Asociado con estresores fisiológicos / emocionales

- Infecciones (especialmente por *S. aureus*, virus, hongos, etc.)
- Sobrecaentamiento / sudoración
- Estrés psicológico

3) Asociado con alimentos

- Alérgenos alimentarios encontrados en:
- Leche de vaca
- Huevos
- Maní
- Frutos secos (por ejemplo, nueces, castañas de cajú)
- Soja
- Trigo
- Pescado
- Mariscos
- Alimentos procesados con cualquiera de los anteriores

Adaptada y modificada de Krakowski AC *et al.* Pediatrics, 2008; 122: 812-824]

El papel de los aeroalérgenos, como los ácaros del polvo doméstico y la caspa de animales, sigue sin estar claro. Aunque la evitación total de aeroalérgenos ambientales es imposible, se pueden tomar medidas para reducir la exposición a estos factores en los pacientes en quienes se sospecha que desempeñan un papel causal.³

Los alérgenos alimentarios también pueden ser factores desencadenantes para algunos pacientes, pero se debe advertir a los padres contra las dietas de restricción extrema, que no sólo pueden ser inútiles sino también puede conducir a desnutrición grave. Si bien la eliminación de desencadenantes específicos puede no dar como resultado la eliminación de la enfermedad, evitar los factores desencadenantes conocidos es un enfoque razonable.

El impacto de la lactancia materna en la prevención de la DA sigue siendo controversial, debido a la diversidad metodológica de los estudios, los diferentes diseños y criterios diagnósticos, las diferencias genéticas, etc. Falta evidencia sólida para apoyar las restricciones dietéticas maternas durante el embarazo o la lactancia. Se informó

que para los lactantes con alto riesgo de desarrollar una enfermedad atópica, la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses (en comparación con la fórmula de proteína de leche de vaca intacta) disminuye la incidencia de DA en los primeros 2 años de vida. La lactancia materna exclusiva más allá de este período no pareció conducir a un beneficio adicional.⁴

Los ensayos clínicos aleatorizados con probióticos para tratar la DA no han demostrado eficacia. Sin embargo, existe más evidencia para usar probióticos para prevenir el desarrollo de la DA. La mayoría de los probióticos para esta enfermedad solamente han contenido uno o dos microbios, lo que contrasta con la piel normal que mantiene una enorme cantidad de organismos comensales. Por lo tanto, incluso si se considera efectivo, debe determinarse la composición exacta, junto con la vía de administración y la seguridad de un eventual tratamiento probiótico.

El cuidado exhaustivo de la piel es la piedra angular del tratamiento. Emolientes y humectantes son utilizados para tratar la xerosis de la DA. En general, los ungüentos contienen altas concentraciones de lípidos y suelen ser más efectivos que las cremas o las lociones, que son a base de agua y, por lo tanto, pueden secar la piel en cierta medida después de la evaporación. Los productos ricos en ceramida también son útiles para retener la humedad en la piel. En general, los pacientes deben usar un humectante sin colorantes y sin fragancias y aplicar como mínimo dos veces al día después de cualquier terapia farmacológica para permitir que los medicamentos activos lleguen a la piel con efecto completo.

El valor del baño sigue siendo un tanto controvertido. Sus principales beneficios son la hidratación y la limpieza de la piel. Bañarse también puede mejorar la penetración de los medicamentos tópicos y puede ayudar a desbridar el eccema infectado. Los posibles inconvenientes del baño son el secado de la piel y la interrupción de la barrera del EC. Se debe evitar el uso de jabones perfumados y los baños de burbujas. Después del baño, los cuidadores deben acariciar suavemente al niño, teniendo cuidado de no frotar demasiado la piel con la toalla. Se deben aplicar cantidades abundantes de emolientes para maximizar la retención de humedad.

A pesar de los cuidados de la piel, la evitación de posibles desencadenantes y la humectación, algunos niños presentan exacerbaciones de su DA que requieren un tratamiento medicamentoso. Los más utilizados para disminuir la inflamación son los corticoides tópicos y los inhibidores de la calcineurina.

Los corticoides tópicos deben usarse con la dosis efectiva más baja para lograr el control de la enfermedad. Aunque se desea la “dosis efectiva más baja”, es igualmente importante evitar el tratamiento insuficiente porque contribuye a resultados subóptimos.⁵⁻⁶

En los niños se recomienda usar corticoides de baja potencia debido a la mayor superficie corporal relativa. Se debe estar muy atento a la aparición de efectos adversos en este grupo etario, por ejemplo el síndrome de Cushing, que es más frecuentemente en los niños que usan esteroides de superalta potencia, como clobetasol durante periodos prolongados. Por este motivo, no debe superarse la dosis de 50 g/semana de clobetasol durante más de dos semanas, sobre todo en niños menores de 12 años.

Los inhibidores tópicos de la calcineurina, una clase de agentes antiinflamatorios ahorradores de esteroides que incluyen tacrolimus y pimecrolimus, inhiben la activación de las células T dependientes de la calcineurina, impidiendo así la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios. Estos agentes terapéuticos no están exentos de efectos adversos; tienen una advertencia sobre el posible aumento del riesgo de linfoma, aunque esto no ha sido demostrado por la experiencia clínica y los estudios realizados en los últimos 15 años.⁷⁻⁸

Pimecrolimus crema y tacrolimus 0,03 % ungüento están aprobados para niños de al menos 2 años de edad.⁷⁻⁸ La evidencia de los ensayos clínicos respalda la seguridad y la eficacia de pimecrolimus en lactantes y niños menores de 2 años. El tacrolimus 0,1 % está indicado para pacientes mayores de 15 años. El tratamiento debería seguir las recomendaciones similares para su uso en adultos.⁶

Un curso corto de fototerapia es un tratamiento seguro y efectivo para niños con DA que no responden a medicamentos tópicos.⁹ La duración de un curso corto de terapia no está bien definida y varía según las guías, desde varias semanas a varios meses de acuerdo a los resultados clínicos observados para el niño. La fototerapia no está aprobada en los Estados Unidos para niños menores de 12 años, aunque los dermatólogos a menudo la usan para la DA recalcitrante a los medicamentos tópicos.

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se dirige a la cadena α común del receptor de IL-4 e IL-13, bloqueando la señalización a través de las 2 citoquinas Th2. Ha demostrado tener un buen perfil de eficacia y seguridad. El dupilumab recibió aprobación de la FDA en marzo de 2017 para pacientes adultos con DA de moderada a grave que tenían una respuesta inadecuada o no podían usar la terapia tópica.¹⁰ Se están llevando a cabo actualmente estudios en niños y adolescentes.

Referencias 6.3

1. Ellis C, Luger T, Abeck D, *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
2. Sidbury R, Poorsattar S. Pediatric atopic dermatitis: should we treat it differently? *Dermatol Ther.* 2006; 19(2): 83-90
3. Dohil MA, Eichenfield LF. A treatment approach for atopic dermatitis. *Pediatr Ann.* 2005; 34(3): 201-210
4. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 183-191
5. Powers CE, Mc Shane DB, Gilligan PH, *et al.* Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *Journal of Dermatology* 2015; 42: 1137-1142
6. Eichenfield LF, Tom WI, Berger TG, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis; section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: 116-132
7. ElidelR (pimecrolimus) cream 1% (prescribing information) Laval. QC, Canada: Valeant Pharmaceuticals International, June 2017
8. ProtopicR (tacrolimus) ointment 0.03%, ointment 0.1% (prescribing information). Madison, NJ: Leo Pharma; November 2016
9. Eustace K, Dolman S, Alsharqui A, *et al.* Use of phototherapy in children. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34: 150-155.
10. DupixentR (dupilumab) injection for subcutaneous use (prescribing information) Bridgewater, NJ: Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi - Aventis US, LLC; March 2017

Inmunizaciones

Los padres de los niños con riesgo de atopía están frecuentemente preocupados por las vacunas y sus potenciales efectos adversos. Además de las preocupaciones sobre reacciones alérgicas raras a los antígenos de la vacuna o a contaminantes, existe el temor de que las inmunizaciones puedan promover el desarrollo de enfermedades atópicas, lo que lleva a la vacunación diferida o incompleta de estos niños. Algunos informes sobre una asociación de inmunización y enfermedad atópica han alimentado este temor.

Los pacientes con DA tienen un mayor riesgo de infección debido tanto a la naturaleza de su enfermedad como a los medicamentos inmunosupresores que comúnmente se prescriben.¹ Los niños alérgicos o atópicos, al igual que niños no atópicos, requieren del plan de inmunización de rutina para estar protegidos contra las infecciones virales y bacterianas serias y amenazantes para la vida y la salud. Los riesgos que surgen de evitar las vacunas superan con creces los posibles riesgos mínimos por la inmunización; además, el tratamiento antiinfeccioso o la infección natural (como *B. pertussis*) *per se* podrían ser desencadenantes potenciales de trastornos atópicos.²

En los niños con DA, sea o no de causa alérgica, si están en un brote activo de la dermatitis, con lesiones exudativas, se recomienda que la vacuna de la varicela se demore hasta la regresión de las lesiones. Se puede aplicar entonces sin problemas. Si están en tratamiento tópico o general con corticoides potentes o con inmunomoduladores tópicos (tacrolimus/pimecrolimus), se recomienda también suspender el tratamiento para aplicar la vacuna de la varicela.³

Los pacientes con DA colonizados con *S. aureus* tienen una respuesta inmune reducida a la vacunación contra la influenza, en comparación con los no colonizados, después de la vacunación intradérmica, pero no intramuscular. Debido a que la mayoría de los pacientes con DA se colonizan con *S. aureus*, se debe dar preferencia a la vacunación intramuscular contra la influenza en estos pacientes.⁴

Es preferible no administrar vacunas durante los brotes agudos y esperar al menos 2 semanas lue-

go de la administración de corticoides sistémicos para lograr mejores resultados.⁵

El grado en que las drogas inmunosupresoras utilizadas en el tratamiento de la DA causan impacto en la inmunidad generalmente es dosis y tiempo dependiente y varía entre ellas. La administración de vacunas a virus vivos debe ser diferida para cuando la respuesta inmunitaria haya mejorado, tanto por razones de eficacia como de seguridad, ya que existe un riesgo aumentado de que estas produzcan efectos adversos, dada la dificultad en limitar la infección vaccinal en los pacientes inmunosuprimidos farmacológicamente.

La vacuna a virus vivos atenuados para varicela no está recomendada en los pacientes con DA debido al riesgo de eccema vaccinatum. Una alternativa segura y efectiva para ellos será la vacuna altamente atenuada, actualmente en desarrollo.⁶⁻⁷

La efectividad de las vacunas puede ser menor durante el tiempo en el que la inmunidad se encuentre comprometida; por ello, es mejor diferir la administración de algunas vacunas hasta que la inmunidad se encuentre reestablecida, si es posible. Si es necesaria su aplicación durante el período de inmunocompromiso, considerar que pudo no haber sido efectiva y contemplar la revacunación una vez superado este período, o evaluar con serologías si la respuesta ha sido adecuada.⁸

Por otro lado, ciertas vacunas están especialmente indicadas en estos pacientes, debido a su mayor susceptibilidad a presentar enfermedades severas por ciertos microorganismos.⁸ La siguiente es una sugerencia del posible esquema de vacunación en los pacientes con tratamientos inmunosupresores sistémicos, elaborada en el Hospital Universitario Austral:

- No administrar al paciente ni a los convivientes: BCG, triple viral, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, Sabin, rotavirus, varicela zóster
- Administrar el resto del calendario oficial con las siguientes consideraciones:
 - Antigripal anual
 - Neumococo: vacuna conjugada (13-valente)

- y, a las 8 semanas, dar vacuna 23-valente. Repetir esta última a los 5 años y después de los 65 años. Si ya tiene aplicada la vacuna 23-valente, esperar 1 año y dar la conjugada.
- Hepatitis B: se puede dar a 0-1 y 2 meses o 0-7-21 días para acelerar la administración, con refuerzo al año. Chequear anticuerpos específicos a los 40 días: si no positiviza los anticuerpos, dar 1 dosis de refuerzo y volver a chequear. Si es negativo, repetir el esquema completo considerando la dosis de refuerzo como la primera dosis.
 - Hepatitis A: 0 y 6 meses (2 dosis en total)
 - Doble adultos: cada 10 años. Si se desconoce la vacunación previa, dar: día 0: triple bacteriana; 30 y 360 días: doble bacteriana.
 - HPV tetravalente: se puede administrar
- Zóster: vacunar 4 semanas (¿2 a 3 meses?) antes del inicio con 1 sola dosis subcutánea. Protege un 48 % la aparición de herpes y un 60%, de neuralgia postherpética.
- Con respecto a los convivientes se recomienda:
 - Antigripal anual
 - No administrar Sabin oral
 - Sí un familiar recibe vacuna para rotavirus, no deberá tener contacto directo por 1 mes (puede cambiar pañal pero con barbijo, guantes y tirar el pañal en bolsa de nylon)
- En todos los casos es recomendable realizar interconsulta con el servicio de Infectología para adecuar el calendario de vacunación a cada caso en particular.

Referencias

1. Patel DP, Treat JR, Castelo-Socio L. Decreased Hepatitis B vaccine response in pediatric patients with atopic dermatitis, psoriasis, and morphea. *Vaccine*. 2017; 35(35 Pt B): 4499-4500.
2. Jagelavičienė A, Usonis V. Relationship between vaccination and atopy. *Acta Medica Lituanica*. 2014; 21(3): 116-122
3. Martín MA. Vacunaciones en los niños alérgicos. *An Pediatr Contin*. 2009; 7: 109-13
4. Leung DYM, Jepson B, Beck LA, *et al*. A clinical trial of intradermal and intramuscular seasonal influenza vaccination in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(5): 1575-1582.e8.
5. Wollenberg A, Vogel S, Renner ED. Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic inflammatory skin diseases. *Hautarzt* 2010; 61: 985-993.
6. Wollenberg A, Engler R. Smallpox. Vaccination and adverse reactions to smallpox vaccine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 271-275
7. Darsow U, Sbornik M, Rombold S, *et al*. Long-term safety of replication- defective smallpox vaccine (MVA-BN) in atopic eczema and allergic rhinitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1971-1977.
8. ACIP. October 24-25, 2018. Draft Meeting.

Conclusiones

El presente documento, redactado por especialistas en Alergia e Inmunología y Dermatología que pertenecen a las dos sociedades mayores de nuestro medio -AAAeIC y SAD- pretende realizar un enfoque integrado y complementario del estado actual del conocimiento sobre la DA. Incluye, entre otros aspectos, orientaciones y definiciones acerca de su diagnóstico preciso, pronóstico, fisiopatogenia, factores etiológicos y detonantes de exacerbaciones y/o de la falta de control de la afección. Se resalta el impacto de la DA sobre los pacientes, considerando no solo la salud física y psicológica y la calidad de vida, sino también su afectación familiar, laboral y social. Intentamos describir las mejores alternativas para su manejo exitoso, incorporando y estimulando el uso clínico de variadas escalas de clinimetría de la DA y la calidad de vida, con el objetivo de familiarizar al lector con estos instrumentos y permitir una evaluación exacta de la severidad, la progresión y la respuesta a los tratamientos.

Asimismo, se incorporan definiciones y algoritmos que consideramos apropiados para el posterior empleo de los tratamientos sistémicos y los nuevos fármacos biológicos, los criterios de selección y seguimiento de los pacientes y las pautas de evaluación y controles de estas terapéuticas complejas.

Sin embargo, es necesario advertir que deberemos seguir progresando no solo en actualizar permanentemente el conocimiento de la DA desde el punto de vista científico, sino que además tenemos un compromiso con los pacientes para lograr que esta enfermedad sea reconocida por las autoridades de salud pública y financiadores de seguridad social como una afección sumamente impactante en la salud y el bienestar de las personas afectadas. Hoy, el sistema de salud argentino no contempla a la DA como una patología crónica ni se reconoce el impacto económico de sus tratamientos, lo que redundaría en la ausencia de cobertura o la cobertura parcial de los emolientes, los tratamientos tópicos, los inmunosupresores y las terapias biológicas que pueden requerirse para controlar la enfermedad.

Si este documento contribuye además a ilustrar a quienes pueden decidir cambios en estas políticas de salud, que permitan ayudar a nuestros pacientes con DA a disminuir la carga económica que les representa la enfermedad y acceder a cuidados de calidad y a la mejor opción terapéutica disponible en cada caso individual, habremos dado un enorme paso hacia delante en beneficio de miles de pacientes afectados de nuestro país.

Abreviaturas

AAeIC: Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

AAD: *American Academy of Dermatology*

ACh: acetilcolina

BC: barrera cutánea

CLR: receptores de lectina de tipo C

DA: dermatitis atópica

DHA: déficit de atención e hiperactividad

EC: estrato córneo

EDC: complejo de diferenciación epidérmica (*epidermal differentiation complex*)

FDA: *Food and Drug Administration*

FLG: filagrina

Ig: inmunoglobulina

IL: interleuquina

JACI: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*

JAK: quinasa Janus

KLK-R: peptidasa relacionada con kalicreína

LCE: proteínas del envoltorio de cornificación tardía (*late cornified envelope proteins*)

LEKTI: inhibidor de la KLK-R dependiente de pH

NF- κ B: factor nuclear kappa B

NLR: receptores tipo NOD

PDE4: fosfodiesterasa 4

PRR: receptor de reconocimiento de patrones

PSM: modulinas fenolsolubles

PTEA: pérdida transepidérmica de agua

SAD: Sociedad Argentina de Dermatología

SPRR: proteínas pequeñas ricas en prolina

STAT: señalador transductor y activador de transcripción

RANTES: ligando 5 de quimioquina

RLR: receptores tipo RIG-I

Th: linfocito T *helper*

TLR: receptores tipo *toll*

TRP: receptor transitorio potencial

TSLP: linfopoyetina estromal tímica (*thymic stromal lymphopoietin*)

UVA: ultravioleta A

UVB: ultravioleta B

VAS: escala visual analógica

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana



Publicación realizada con el apoyo irrestricto
de Sanofi Genzyme Argentina para el soporte editorial.

