

# Dermatitis atópica: Presente y futuro

**Luis Enrique IV Santaliz-Ruiz, MD**



**Néstor Sánchez, MD, FAAD**

Profesor de Dermatología y Patología  
Escuela de Medicina, Universidad de  
Puerto Rico  
Consultor, Hospital Menonita, Aibonito

## Epidemiología

La dermatitis atópica (DA) o eczema es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por lesiones crónicas y pruríticas, que afecta más a niños que a adultos<sup>1</sup>. En el mundo padecen de DA de 5 a 20% de niños<sup>2</sup> y de 7 a 14% de adultos.<sup>1,3</sup> Puede ocurrir en cualquier raza y región geográfica<sup>1</sup>, pero su incidencia es mayor en zonas urbanas y en países desarrollados de Occidente.<sup>4</sup> Muchos debutan con DA antes de los 5 años; un 50% de ellos padecen de DA persistente, en especial quienes comenzaron a manifestar la enfermedad durante la niñez temprana.<sup>1</sup>

## Etiología y patogénesis

Un sinnúmero de factores genéticos y ambientales inciden en la patogénesis de la DA. Es interesante anotar que la hipótesis higiénica postula que la baja exposición tempranamente en la vida de un niño a endotoxinas, agentes infecciosos, animales de granja o mascotas aumenta el riesgo de desarrollar DA.<sup>1,5</sup> Un 70% de los pacientes de DA tiene historial familiar de atopia (eczema, rinitis/conjuntivitis alérgica o asma). Las anomalías en la función de barrera de la piel son una de las principales causas de DA, en especial las mutaciones que conllevan una disfunción del gen que codifica la filagrina (FLG; una proteína que mantiene la integridad de la barrera epidérmica contra el medioambiente).<sup>1,5</sup> Así, los pacientes con mutaciones en FLG tienen una menor respuesta al tratamiento y mayor uso de esteroides.<sup>1</sup> También, las mutaciones en el gen SPINK5 llevan a una deficiencia del inhibidor de la proteasa de serina linfoepitelial Kazal 5 (LEKTI),<sup>6</sup> que hace que la profilagrina no se convierta en filagrina y que, por ende, haya una barrera epidérmica alterada.<sup>1</sup> Esa disfunción de barrera facilita la penetración de alérgenos y antígenos, que desencadena una respuesta inmunológica aumentada y mediada por citoquinas propias de las células T auxiliares tipo 2 (Th2) como IL-4, IL-13, IL-31.<sup>1,7</sup>

## Manifestaciones clínicas

La DA típicamente presenta piel seca e intensamente prurítica con placas o pápulas eritematosas y eccematosas, muchas veces excoriadas y otras liquenificadas o con leve exudado:

- En infantes y menores de 2 años, las lesiones suelen afectar la cara, el cuello y las superficies extensoras en las extremidades.
- Los mayores de 2 años y los adolescentes suelen tener lesiones en las superficies flexoras de las extremidades (fosas antecubitales y poplíteas), manos y torso.
- Los adultos suelen tener menos compromiso de la cara, cuello y manos. No obstante, hay casos en que –independiente de la edad– se presenta compromiso extenso del torso, extremidades, cara y/o cuello.<sup>1,5</sup>

El 80% de los pacientes con DA tiene niveles elevados de IgE y eosinofilia, relacionados con la severidad de la enfermedad.<sup>1</sup> Otros hallazgos en pacientes atópicos suelen ser: queratosis pilaris, pitiriasis alba, oscurecimiento periorbital, hiperlinearidad palmar y pliegues infraorbitales de Dennie-Morgan.<sup>1,5</sup>

La DA sigue un curso crónico con recaídas y remisiones. La mayoría de los pacientes supera el eczema y la DA resuelve al final de la niñez o la pubertad. Algunos casos persisten en la adolescencia y en la adultez. A menor edad del inicio de la condición, mayor riesgo de tener DA persistente.<sup>1</sup>

Los pacientes con DA tienen predisposición a infecciones (bacterianas/virales) de la piel por la disrupción en su barrera protectora. Sus lesiones se pueden impetigizar e infectar con *staphylococcus aureus*. Rara vez (<3%) se contagian con el virus de herpes simple, pudiendo llevar a eczema herpeticum.<sup>1</sup>

## Enfermedades asociadas a la DA

Existen varias comorbilidades o enfermedades asociadas a la DA, entre las cuales cabe mencionar:

- Rinitis alérgica, asma y alergia a alimentos<sup>1,5</sup>;
- Queratoconjuntivitis atópica<sup>1</sup>; y
- Disfunción psicosocial y trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad, desorden de hiperactividad y déficit de atención). Estos desórdenes son más frecuentes en adultos y niños con DA, comparados con la población en general. Esto se debe a que la severidad de la DA, el aspecto de la piel afectada y el prurito incapacitante ocasionan pérdida de sueño y vergüenza social, afectando la calidad de vida del paciente.<sup>1,8</sup>

## Diagnóstico e histopatología

Por lo general, el diagnóstico es clínico. Un buen historial médico y el examen a simple vista de las lesiones lleva a encontrar las características clásicas de la DA.<sup>1,5</sup> Algunos criterios diagnósticos para la DA incluyen evidencia de prurito y 3 o más de los siguientes<sup>1</sup>:

- Historial de dermatitis que incluye los pliegues de la piel (fosas antecubitales, poplíteas, área periorbital, cuello, tobillos);
- Dermatitis en las superficies flexoras de las extremidades (en menores de 4 años esto se cumple al haber lesiones que afecten mejillas, frente y superficies extensoras de las extremidades);
- Historial personal o familiar de asma o rinitis/conjuntivitis alérgica (fiebre estival);
- Piel reseca en el último año; o
- Inicio de los síntomas antes de cumplir los 2 años.

Por lo general, no se requiere una biopsia para confirmar el diagnóstico. Solo se realiza la biopsia en casos complejos o confusos.<sup>1,5</sup> Histológicamente, las lesiones de DA muestran espongiosis, acantosis e hiperqueratosis con un infiltrado linfocítico en la dermis. En la fase aguda, el edema intercelular en la epidermis puede llevar a formación de vesículas.<sup>1</sup>

## Tratamiento

El objetivo primordial del tratamiento es reducir los síntomas de prurito, prevenir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida del paciente. El manejo óptimo requiere eliminar los factores exacerbantes (alérgenos, telas de lana o gruesas, sudoración, detergentes, solventes, suavizadores de ropa, jabones con fragancia y colorantes),

restaurar la función de barrera de la piel con hidratación, emolientes, uso de jabones humectantes sin fragancia ni color y tratamiento farmacológico.

Los corticosteroides tópicos y los emolientes constituyen la primera línea de tratamiento en DA. Los casos leves deben tratarse con corticosteroides de baja potencia 1 a 2 veces al día por 2 a 4 semanas, junto con el uso liberal de emolientes. Sin embargo, aún no se ha podido comprobar una mayor eficacia al utilizar corticosteroides tópicos más de una vez al día.<sup>1,9</sup> Los pacientes con DA **moderada** pueden tratarse con corticosteroides de mediana a alta potencia. La cara y los pliegues de las axilas y el área inguinal son zonas de alto riesgo para sufrir atrofia con el uso de corticosteroides fluorinados o de alta potencia. Por ello, en estas áreas deben usarse esteroides tópicos de baja potencia como terapia inicial. De ser necesario se pueden utilizar corticosteroides tópicos de alta potencia, limitando su uso a 5-7 días.<sup>1,5</sup>

La segunda línea de tratamiento para la DA de **leve a moderada** se basa en el uso de inhibidores de calcineurina tópicos (ITC) como el tacrolimus y el pimecrolimus, 2 veces al día.<sup>1,5</sup> Ya que estos fármacos no causan atrofia de la piel, se pueden usar en la cara, párpados, cuello y área inguinal, y en los pacientes con alto riesgo de atrofia por el uso crónico de esteroides. Es interesante acotar que, tacrolimus ha mostrado mayor eficacia que pimecrolimus en el tratamiento de la DA.<sup>1</sup>

Otra alternativa de terapia es el crisaborole<sup>1</sup>, una molécula pequeña que inhibe la actividad de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), aprobado por la FDA en 2016 para la DA **leve a moderada**. No causa atrofia de la piel. En estudios clínicos ha demostrado mejorar los síntomas de prurito e inflamación. Aún no hay estudios publicados que comparen su efectividad con la de otros tratamientos establecidos para la DA, como esteroides o ITC.<sup>1</sup>

La terapia de mantenimiento en pacientes con DA debe incluir el uso liberal de emolientes y la aplicación intermitente de esteroides tópicos o inhibidores de calcineurina tópicos 2-3 veces por semana, de ser necesario, para prevenir las recaídas.<sup>1</sup>

Los pacientes con DA de **moderada a severa** que no logran control con un tratamiento tópico óptimo

requieren fototerapia o inmunosupresores sistémicos para lograr un control adecuado de su enfermedad. Las fototerapias con rayos ultravioleta A (UVA), psoralene y UVA (PUVA), rayos ultravioleta A1 (UVA1) o rayos ultravioleta B de banda estrecha (BE-UVB) son opciones para los pacientes que no responden a esteroides tópicos o ITC.<sup>1,5</sup> UVA1 y BE-UVB demuestran la mayor eficacia contra DA en comparación con todas las demás modalidades de fototerapia. La más comúnmente utilizada con éxito es la BE-UVB, 3 veces por semana. Se puede combinar con esteroides tópicos y emolientes.<sup>1</sup>

Los pacientes con DA **moderada a severa** que no responden al tratamiento tópico o en los que la fototerapia esté contraindicada o no esté disponible, un curso corto de ciclosporina oral por 6 semanas es una alternativa. Luego de 6 semanas, se baja la dosis a la mínima eficaz y se le mantiene hasta por 1 año. Esta tiene efectos secundarios como hipertensión, nefrotoxicidad, hipertricosis, hiperplasia gingival y aumento del riesgo de infecciones ya que es un inmunosupresor, por lo que se debe monitorear la creatinina y la presión arterial de quienes reciban ciclosporina sistémica. Si surge un aumento de estos parámetros, el tratamiento con ciclosporina debe detenerse. Entre otros inmunosupresores que pudieran considerarse, se encuentra el metotrexato, el micofenolato de mofetilo o la azatioprina.

El más reciente e innovador fármaco aprobado por la FDA contra la DA de **moderada a severa** en adolescentes de 12 años en adelante y en adultos, cuya condición es recalcitrante y no responde a tratamientos tópicos, es el dupilumab.<sup>1,10</sup> Este agente biológico es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IL-4 (IL-4R $\alpha$ ). Esta subunidad es compartida por el complejo de receptores de IL-4 e IL-13, de manera que el dupilumab inhibe la actividad de estas citoquinas importantes en la patogénesis proinflamatoria de la atopía.<sup>1,10</sup> Más aún, el dupilumab está aprobado en asma bronquial como tratamiento adyuvante de mantenimiento en mayores de 12 años y adultos.<sup>10</sup> El dupilumab ha mostrado eficacia y perfil de seguridad en ensayos clínicos en los que refleja un 75% de mejoría en el *Eczema Area and Severity Index* (EASI) en 68%-74% de los pacientes a las 16 semanas de tratamiento.<sup>1</sup> Entre los efectos secundarios están la conjuntivitis/queratoconjuntivitis (9%-10%) y las

reacciones locales en el lugar de inyección subcutánea (10%), entre otras menos frecuentes como empeoramiento de asma, eosinofilia, pneumonitis eosinofílica, vasculitis eosinofílica o granulomatosis eosinofílica con poliangitis en pacientes asmáticos. Las reacciones de urticaria generalizada, eritema nodoso o enfermedad del suero pueden suceder rara vez, en menos del 1% de los casos. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben tratarse adecuadamente contra parásitos antes de comenzar el tratamiento de dupilumab.<sup>10</sup>

### Comentario y desarrollo futuro

Nuevos horizontes se aproximan para tratar la DA. Estudios experimentales en curso auguran un futuro prometedor para los pacientes que sufren de esta condición. Algunos fármacos bajo investigación clínica:<sup>1</sup>

- 1) Inhibidores de la quinasa de Janus (IQJ) –formulación tópica de tofacinib<sup>1</sup>–;
- 2) Anticuerpo monoclonal contra el receptor A de IL-31 –nemolizumab<sup>1</sup>–;
- 3) Anticuerpo monoclonal contra la IL-13 soluble –lebrikizumab<sup>1</sup>–; y
- 4) Anticuerpo contra IL-22 –fezakinumab–.<sup>1</sup> 

### Referencias

- 1) Weston WL & Howe W. (2019). Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. Accedido; 20 mayo 2019: [https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=history_widget)
- 2) Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema: Internat. Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 125.
- 3) Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J Invest Dermatol.* 2019; 139:583.
- 4) Deckers IA, McLean S, Linssen S, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: A systematic review of epidemiological studies. *PLoS One.* 2012;7.
- 5) Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko, C. (2014). Atopic dermatitis. In J. L. Bologna, J. V. Schaffer, K. O. Duncan and C. Ko (Eds). *Dermatology Essentials* (92-102). China: Elsevier Saunders.
- 6) Zhao LP, Di Z, Zhang L, Wang L, Ma L, Lv Y, Hong Y, Wei H, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(5): 572-577.
- 7) Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769.
- 8) Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):668-671.
- 9) Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):130.