

Dermatitis atópica: no es solo una cuestión de piel

Comorbilidades asociadas y limitaciones de los tratamientos actuales

Carla Castro^a, Gabriel Magariños^b

a Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Austral. Universidad Austral

b Servicio de Dermatología. Hospital Dr. Bernardo Houssay.

“Históricamente, la sensación de que la DA es simplemente un “rash”, particularmente en quienes no son dermatólogos, ha llevado a minimizar el verdadero impacto que la enfermedad puede tener en quien la sufre”.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica y recidivante de la piel, multifactorial e inmunomediada; *muy pruriginosa*, que produce un gran impacto en la vida del individuo que la padece, en su familia y en la sociedad en su conjunto. Actualmente es considerada una patología sistémica por el compromiso concomitante de otros órganos.

Es una de las enfermedades no transmisibles más frecuentes del ser humano. Afecta a más del 20% de los niños y entre un 1-8% de los adultos en distintos países del mundo.

En Argentina no tenemos estadísticas completas, pero sabemos que la DA es muy frecuente, con valores similares a otros países de occidente y con una prevalencia en aumento. Muchos pacientes se encuentran actualmente fuera del circuito de atención adecuada de la enfermedad, por lo que los estudios epidemiológicos resultan aún más dificultosos. Aproximadamente el 70 % de los pacientes tienen historia familiar de enfermedad atópica, tanto de eczema, como asma, rino-conjuntivitis alérgica o alergias alimentarias.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

En muchos casos la enfermedad comienza en la infancia y afecta a los pacientes sólo durante los primeros años de vida, pero en los casos más severos, persiste toda la vida. Otros individuos desarrollan la enfermedad recién en la edad adulta (3-5%).⁽⁴⁾

La DA puede ser el primer paso para el desarrollo de otras enfermedades atópicas como rino-conjuntivitis, asma y alergias alimentarias.⁽¹⁾

Fisiopatogénicamente se caracteriza por una alteración en la respuesta inmunológica innata y adaptativa, acompañada de defectos en la función de barrera de la piel, aumento en la susceptibilidad a las infecciones cutáneas e intenso prurito.⁽²⁾⁽³⁾

Desde el punto de vista de su presentación clínica, tiene un amplio rango de severidad, que va desde una enfermedad leve, que sólo requiere cuidados diarios de la piel, humectación y tratamientos tópicos, a formas moderadas a severas, que pueden alcanzar hasta un 20% de los casos, en los que se hace necesario implementar estrategias terapéuticas más complejas y tratamiento con inmunosupresores sistémicos.⁽³⁾

La enfermedad no sólo tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, sino que también presenta un alto costo social y para el sistema de salud. Los pacientes con enfermedad moderada a severa tienen dificultades en el aprendizaje, la escolaridad, el desempeño laboral y requieren, en muchos casos, de asistencia médica de alta complejidad, debido a las comorbilidades de la enfermedad.

Las opciones terapéuticas, hasta hace poco tiempo, eran muy limitadas para estas formas moderadas y severas de la enfermedad.

Los avances en su patogenia, en la caracterización de sus formas de presentación, especialmente las poco habituales, como las de inicio tardío, así como las nuevas opciones terapéuticas generan la necesidad de un enfoque actualizado de este tema.

Aspectos clínicos

El diagnóstico de la DA continúa siendo clínico. Se basa en la presentación de las lesiones cutáneas características y el antecedente personal y/o familiar de la enfermedad atópica. **El prurito, a menudo severo, es un síntoma cardinal.** No existen aún estudios de laboratorio ni biomarcadores patognomónicos que la puedan confirmar, en algunos casos se observa aumento de los valores de IgE.

Aunque durante los últimos años se han propuesto otras opciones, los criterios diagnósticos más ampliamente utilizados continúan siendo los de Hanifin y Rajka.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en el niño suelen ser muy características y por ello, su diagnóstico relativamente sencillo.

En cambio, el paciente adulto, presenta una gran heterogeneidad en su presentación y con frecuencia no sigue el patrón clásico de la forma flexural pediátrica. Algunas manifestaciones más propias del adulto pueden ser el compromiso del cuero cabelludo, de la cara, del cuello, el eczema crónico de manos, la presencia de múltiples áreas de liquenificación y lesiones de prurigo crónico.⁽⁵⁾ El compromiso de la cara y el cuello, acompañados o no de lesiones flexurales, es probablemente la forma más característica de presentación en el adulto. La cara, los párpados y labios suelen ser las áreas más frecuentemente afectadas. Otras formas de presentación con gran impacto en la calidad de vida son los eccemas localizados en zona genital, pezones y areolas.

En otros pacientes los eccemas son muy persistentes, dando lugar a lesiones crónicas como el prurigo nodular y placas liquenificadas.⁽³⁾⁽⁵⁾

Comorbilidades

Desde hace tiempo se considera a la DA dentro del espectro de las enfermedades atópicas, y se sabe que los pacientes con DA tienen una mayor prevalencia de asma (25% vs 12.3%), rinitis (34.4% vs 14.3%) y alergias alimentarias (15.1% vs 3.6%), así como una mayor severidad de las mismas, en comparación a personas sin esta enfermedad.⁽⁶⁾

También es conocido que los pacientes atópicos tienen **mayor riesgo de padecer infecciones cutáneas**, especialmente por *Staphylococcus aureus* y Herpes virus. Pero actualmente se ha demostrado que en estos pacientes también son más frecuentes las infecciones en otros órganos, como la neumonía por diversos agentes, entre otras.

Actualmente la DA es considerada una enfermedad inflamatoria sistémica, como la psoriasis, lo que genera la necesidad de evaluar el verdadero impacto de la misma en el organismo y sus posibles comorbilidades, así como considerar los posibles riesgos, beneficios y complicaciones en el manejo de estos pacientes, promoviendo el uso de terapias eficaces y seguras desde las etapas tempranas de la enfermedad.⁽⁷⁾

Estudios recientes muestran que los pacientes con DA presentan con mayor frecuencia enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares y enfermedad cardiovascular. Así como mayor riesgo de accidentes y traumatismos que requieren atención médica, internación o son causa de muerte a edades tempranas.⁽⁶⁾

La obesidad y los riesgos cardiovasculares son más frecuentes tanto en niños como en adultos con DA. El incremento de la circunferencia abdominal y de la relación circunferencia abdominal/altura, son más frecuentes en los niños con enfermedad moderada a severa. Lo mismo sucede con la presencia de hipertensión arterial.⁽⁸⁾

En los adultos con DA, la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia son también más frecuentes. Se ha observado un aumento en depósito de calcio en las arterias coronarias en los pacientes con DA, cuando se los compara con la población general y los pacientes con psoriasis. La enfermedad coronaria, el infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares isquémicos y la enfermedad vascular periférica se encuentran aumentados en estos pacientes, en diversos estudios poblacionales. Los riesgos cardiovasculares aumentan más en los casos en los que están presentes alteraciones severas del ritmo del sueño.⁽⁸⁾

La relación entre las neoplasias y la DA es compleja y controversial. Un meta-análisis recientemente publicado muestra un aumento significativo en la presencia de linfomas. La severidad de la DA parecería ser un factor de riesgo en estos casos. Los mecanismos propuestos serían la inflamación crónica y el uso de inmunosupresores inespecíficos para el tratamiento de la enfermedad moderada a severa. Pero son necesarios más estudios para evaluar este tema.⁽⁹⁾

El uso de sustancias tóxicas, como el abuso de alcohol, el tabaquismo y el consumo de drogas ilegales, también es más frecuente en los pacientes atópicos respecto de la población general.⁽⁷⁾

Por otro lado, **la DA se encuentra asociada de manera independiente con déficit de atención e hiperactividad (ADHD), aumento en la prevalencia de depresión, ansiedad, alteraciones de la conducta, autismo y tendencias suicidas**. Los mecanismos subyacentes aún no son completamente conocidos, posiblemente las alteraciones en el sueño y el descanso jueguen un rol importante. Se ha encontrado que existe el mismo aumento en citoquinas pro-inflamatorias en los pacientes que padecen DA, depresión, y ansiedad. La prevalencia de ideación suicida puede alcanzar al 21% de los pacientes que padecen una forma grave de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

También se ha demostrado una fuerte relación en la prevalencia de DA y epilepsia en la infancia, lo mismo que entre asma y epilepsia en pacientes adultos, aunque los mecanismos subyacente no han sido completamente aclarados, se han encontrado infiltrados de linfocitos B y T en el cerebro luego de una convulsión y el viraje a la

producción de IL-4 e IgE en estas células. Por esto se postula que las enfermedades alérgicas y la epilepsia compartirían algunas vías fisiopatogénicas. ⁽⁶⁾

Por otro lado, los niños con epilepsia tienen mayor prevalencia de enfermedades alérgicas, aproximadamente 46%. ⁽⁶⁾

La pregunta en cuestión, por supuesto, es si el tratamiento de la inflamación, con una visión sistémica, con agentes inmunomoduladores adecuados, es una ventana de oportunidad para el tratamiento o prevención de estas comorbilidades.

Tratamiento

Históricamente, la sensación de que la DA era simplemente un “rash”, particularmente en quienes no son dermatólogos, ha llevado a minimizar el verdadero impacto que la enfermedad puede tener en quien la sufre.

En la actualidad, existe amplia evidencia que demuestra que es mucho más que eso, y refleja el impacto negativo de la DA en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. El tiempo que consumen los tratamientos, las alteraciones del ritmo del sueño, el prurito y el dolor en las lesiones, el efecto en la autoestima, las alteraciones sociales, laborales, escolares y el impacto en la vida de pareja que acompañan a la enfermedad, deben ser considerados a la hora de elegir el tratamiento. ⁽¹¹⁾

Como dijimos anteriormente, la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad leve que responde adecuadamente al uso correcto de emolientes, corticoides tópicos e inmunomoduladores así como evitar el contacto con sustancias irritantes que puedan empeorarla.

No obstante, algunos pacientes con enfermedad moderada a severa que no logran controlar la misma con estos esquemas terapéuticos, requieren tratamiento sistémico.

La fototerapia es considerada como segunda línea terapéutica en la DA. Debido a su buen perfil de seguridad, eficacia y facilidad de uso, la UVB de banda angosta es la más ampliamente utilizada, pero muchas veces la dificultad de acceso a la misma es una limitante en su indicación.

El uso de medicamentos sistémicos en adultos con DA incluye corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil y metotrexate, los que deben su acción al efecto inmunosupresor de los mismos, reduciendo el número y actividad de las células inflamatorias y la expresión de citoquinas pro-inflamatorias. Muchos de estos medicamentos no tienen aprobación para el uso en esta patología y presentan incontables efectos adversos.

Los corticosteroides sistémicos han sido aprobados por la FDA para pacientes con DA moderada a severa, pero por sus efectos adversos a mediano y largo plazo y su eficacia limitada los hacen no recomendables para uso crónico. ⁽¹²⁾

La Ciclosporina A es la primera línea en tratamiento sistémico para la DA severa a moderada. Se encuentra aprobada solo en los países europeos para tratamientos de corto plazo. La dosis recomendada es de 5 mg/kg/día, iniciando con 2.5 mg/kg/día. Se recomienda no utilizarla por períodos prolongados para evitar efectos adversos severos como nefrotoxicidad e hipertensión arterial entre otros. ⁽¹³⁾

La azatioprina, el metotrexate y el micofenolato mofetil son otros inmunosupresores no específicos que son utilizados para intentar controlar la enfermedad, aunque tienen limitada eficacia y no están exentos de eventos adversos importantes ⁽¹³⁾

El desarrollo de terapias biológicas ha progresado rápidamente durante los últimos años. Estos medicamentos son una clase particular de agentes desarrollados contra blancos específicos. Múltiples ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la terapia dirigida que bloquea citoquinas y mediadores de la inflamación en diversas patologías. En DA, Dupilumab ha sido aprobado por FDA y EMA para el tratamiento de la DA moderada a severa del adulto. Dupilumab ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con DA moderada a severa, incluso en pacientes que no respondieron correctamente o tenían contraindicado el uso de Ciclosporina A. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Conclusiones

La DA es una enfermedad frecuente, con una incidencia en aumento, especialmente en los países industrializados.

Los criterios para el diagnóstico de la enfermedad continúan siendo clínicos. El prurito es el síntoma más frecuente, y muchas veces en invalidante. En los adultos la presentación clínica más frecuente compromete la cara, el cuello y en forma crónica, las manos. También se puede observar en esta población el prurigo nodular y una gran tendencia a la liquenificación.

Otra situación que requiere una correcta evaluación, caracterización y seguimiento, es la presencia de ciertas comorbilidades asociadas a la DA. Especialmente aquellas relacionadas con los trastornos neurológicos, psiquiátricos, cardiovasculares y metabólicos. Así como hemos visto en los pacientes con psoriasis, muchas veces estas patologías concomitantes son las que marcan el verdadero curso e impacto de la enfermedad, no sólo a nivel del individuo, sino también de la sociedad y el sistema de salud en su conjunto.

Si bien hasta hace poco tiempo las opciones terapéuticas de las formas moderadas a severas de la enfermedad se encontraban limitadas, los avances en el conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad y la posibilidad de diseñar terapias contra blancos inmunológicos específicos abren, sin lugar a dudas, una nueva esperanza para el tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T y col. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. **JEADV** 2018, 32:657–682
2. Wang D, Beck L. Immunologic Targets in Atopic Dermatitis and Emerging Therapies: An Update. **Am J Clin Dermatol** 2016; 17:425-443
3. Sullivan M, Silverberg N. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. **Clinics in Dermatology** 2017;35:349-353.
4. Drucker, A. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. **Allergy Asthma Proc** 2017; 38:3-8
5. Silvestre Salvador J, Romero-Perez D y Encabo- Durán B. **J Investig Allergol Clin Immunol** 2017;27:78-88.
6. Silverberg J, Garg N, Silverberg N. New developments in comorbidities of atopic dermatitis. **Cutis** 2014; 93: 222-224
7. Egerberg A, Andersen Y, Gislason G y col. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. **Allergy** 2017;72:783-791.
8. Brunner P, Silverberg J, Guttman-Yassky E y col. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. **J Invest Dermatol** 2017;137:18-25.
9. Legendre I, Barnetche T, Mazereeuw – Hautier J y col. 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;72:992-1002.
10. Dieris – Hirche J, Gieler U, Petrak F y col. Suicidal Ideation in Adult with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study. **Acta Derm Venereol** 2017;97:1189-1195.
11. Lohman M, Lio P. Comparison of psoriasis and atopic dermatitis guidelines – an argument for aggressive atopic management. **Pediatr Dermatol** 2017;34:739-742.
12. Boguniewicz M, Alexis A, Beck L y col. 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.
13. Megna M, Napolitano M y Patruno C. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. **Dermatol Ther** 2017;7:1-23.
14. Beck L, Thaci D, Hamilton J y col. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. **N Engl J Med** 2014;371:130-139.
15. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C y col. 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, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) **Br J Dermatol** 2018; 178:1083-1101.