

Revisión

Dermatitis atópica: nuevas consideraciones

M. BOQUETE PARÍS¹, C. ALMUNIÑA SIMÓN²

¹Pediatra. Jefe de Sección de Alergia. ²Residente Servicio Pediatría. Hospital Xeral-Calde, Lugo

RESUMEN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, con especial prevalencia en la infancia; su síntoma fundamental es el prurito, con el consiguiente rascado, que puede condicionar un círculo vicioso de trauma mecánico-inflamación-prurito. Se ha postulado que esta enfermedad puede ser la primera etapa de la enfermedad alérgica y constituir el primer paso de la denominada "marcha atópica" y, en este sentido, cobran especial importancia las estrategias dirigidas a su prevención. Se sabe que esta enfermedad tiene un sustrato inmunológico ligado a la activación de células Th2 en fases agudas y Th1 en las crónicas. Las aproximaciones a su prevención primaria se han fundamentado en la manipulación de la flora intestinal como instrumento precoz de estimulación inmunológica.

En términos de prevención secundaria, existen datos de que los inmunomoduladores inhibidores de la calcineurina, especialmente el Pimecrolimus, muestran resultados prometedores.

Palabras clave: dermatitis; atopia; prevención primaria; probióticos; tacrólimus; pimecrolimus.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is an inflammatory disease of the skin with special prevalence in childhood. Its fundamental symptom is pruritus with the consequent scratching that may lead to a vicious circle of mechanical-inflammation-pruritus trauma. It has been hypothesized that this disease may be the first stage of an allergic disease and makes up the first step of the so-called "atopic march." In this sense strategies aimed at its prevention are taking on special importance. It is known that this disease has an immunological substrate linked to the activation of Th2 cells in acute phases and Th1 in the chronic ones. Approaches to its primary prevention have been based on the control of the intestinal flora as an early instrument of immunological stimulation.

In terms of secondary prevention, existing data show that calcineurin inhibitor immunomodulators, especially Pimecrolimus have promising results.

Key words: dermatitis; atopy; primary prevention; probiotics; tacrolimus; pimecrolimus.

Correspondencia: Dr. Manuel Boquete París. Sección de Alergia. Hospital Xeral-Calde. 27210 Calde Lugo.
Correo electrónico: manuel.boquete.paris@sergas.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

Ante todo queremos dejar claro que no es nuestra intención hacer aquí una revisión exhaustiva de la dermatitis atópica (DA), sino que pretendemos centrarnos en aspectos fundamentalmente pediátricos, considerando la DA como una expresión cutánea de una enfermedad sistémica, de base inmunológica, que puede ser la primera manifestación en la posterior aparición de alergia a alimentos, rinitis y asma. Analizaremos las posibilidades de prevención de la misma y la seguridad de algunos nuevos tratamientos dirigidos a corregir el trastorno inmunológico.

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

La DA es una enfermedad cutánea pruriginosa inflamatoria crónica con fases agudas que afecta a un gran número de niños y adultos en países desarrollados, con un incremento en la prevalencia de hasta un 15% en menores de 5 años^(1,2). Cerca del 80% de los casos de DA en niños y adolescentes están asociados con atopia⁽³⁾, que se define como la tendencia personal, familiar o ambas, a sensibilizarse y producir anticuerpos IgE⁽⁴⁾. Afecta a todas las razas, es más frecuente en el sexo femenino (1,5/1) y en las clases sociales altas⁽⁵⁾.

El aumento de la *incidencia* en todo el mundo se trata de explicar por la hipótesis higiénica: hábitos de vida occidentales, medio ambiente relativamente aséptico, empleo sistemático de antibióticos y vacunas, que darían lugar al mantenimiento del patrón de respuestas Th2 propio de la vida intrauterina lo que, a su vez, favorecería el desarrollo de una respuesta inmune atópica en el lactante. Se sabe que los linfocitos fetales mantienen un patrón Th2 como consecuencia de la influencia de citoquinas y hormonas placentarias; este patrón es beneficioso para el propio mantenimiento de la gestación; postnatalmente, en el individuo no atópico este patrón cambia a un patrón Th1 como consecuencia de la estimulación inmunológica con diferentes componentes de agentes infecciosos entre los que se incluyen las endotoxinas. En el individuo genéticamente susceptible, la falta de este estímulo condiciona que las células de la inmunidad innata fallan en la producción de ciertas citoquinas esenciales en la diferenciación Th1, como son IL12 e INF α .

Estudios prospectivos muestran una asociación entre enfermedad atópica y bajo peso al nacimiento, tabaquismo

materno, infección temprana con virus sincitial respiratorio y vacunación contra tos ferina, si bien algunos de estos factores parecen afectar más a algunos fenotipos: sibilancias, asma, que a la aparición de DA; a estos factores se suman otros, como el aumento de exposición a contaminantes, alérgenos y una disminución de la alimentación con lactancia materna, con el consiguiente cambio en la flora intestinal. y la desaparición de una serie de cepas microbianas que ejercen un papel protector induciendo la producción de citoquinas contra-reguladoras⁽⁶⁾.

En este contexto, la *fisiopatología* de la DA^(14,15) parece resultar de:

- Interrelación entre genes susceptibles.
- Defecto de las funciones de barrera de la piel y el intestino.
- Microflora intestinal aberrante.
- Disregulación inmunológica.
- Infecciones virales y bacterianas.
- Factores ambientales.

Clínicamente se presenta como una enfermedad crónica y recidivante con lesiones que se distribuyen típicamente según la edad, lo que hace que la mayor parte de las veces el diagnóstico no sea difícil. Para el *diagnóstico* se utilizan los criterios de Hanifin y Rajka⁽¹¹⁾, y básicamente podemos hablar de DA cuando nos encontramos con una dermatitis pruriginosa con tres o más de los siguientes criterios: inicio antes de los 2 años, historia de afectación flexural, sequedad de la piel, dermatitis en flexuras, historia personal de alguna enfermedad atópica o familiar de primer grado con alguna manifestación de atopia.

Su espectro va desde formas menores con solamente unas áreas pequeñas de lesiones secas y eccematosas a formas más extendidas, con áreas de afectación amplias y existencia de lesiones eritematosas y a veces exudativas. Ambas formas se acompañan de prurito intenso e hiperreactividad cutánea. Lo más característico de la piel es una sequedad intensa debida, desde el punto de vista etiopatogénico, a una barrera cutánea anormal. Se ha descrito un aumento de la pérdida de agua transepidérmica, debido al reducido contenido de ceramidas en el estrato córneo, tanto en la piel lesionada como en la piel normal de los pacientes con DA^(7,8). Al mismo tiempo, los cambios del pH en el estrato córneo y la sobreexpresión de la enzima quimotripsina dañan el metabolismo lipídico cutáneo y contribuyen a la ruptura de la barrera epidérmica, lo cual permite la penetración de irritantes y alérgenos con el desencadenamiento

to de la respuesta inflamatoria⁽⁹⁾. La piel de los pacientes con DA es deficiente en péptidos antimicrobianos necesarios para la defensa contra bacterias, hongos y virus⁽¹⁰⁾, de ahí las frecuentes sobreinfecciones (Fig. 1).

Se ha clasificado en formas extrínseca e intrínseca⁽¹²⁾. La forma alérgica o *extrínseca* ocurre en el contexto de sensibilización hacia alérgenos ambientales mediada por IgE y la *intrínseca* o no alérgica, en ausencia de sensibilización. Se observa que la DA comienza en la infancia temprana en su forma intrínseca y la sensibilización ocurre más tarde, cuando la enfermedad evoluciona a la forma extrínseca. Algunos estudios revelan que la forma intrínseca es más prevalente en la infancia⁽¹³⁾. Desde el punto de vista histológico e inmunológico son muy similares con un predominio de eosinófilo en la forma extrínseca (Fig. 2).

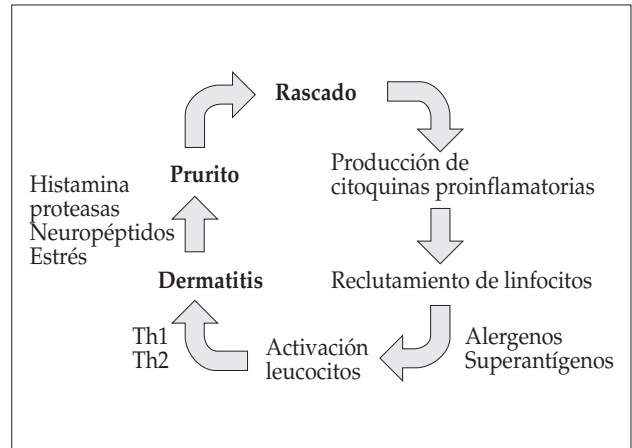
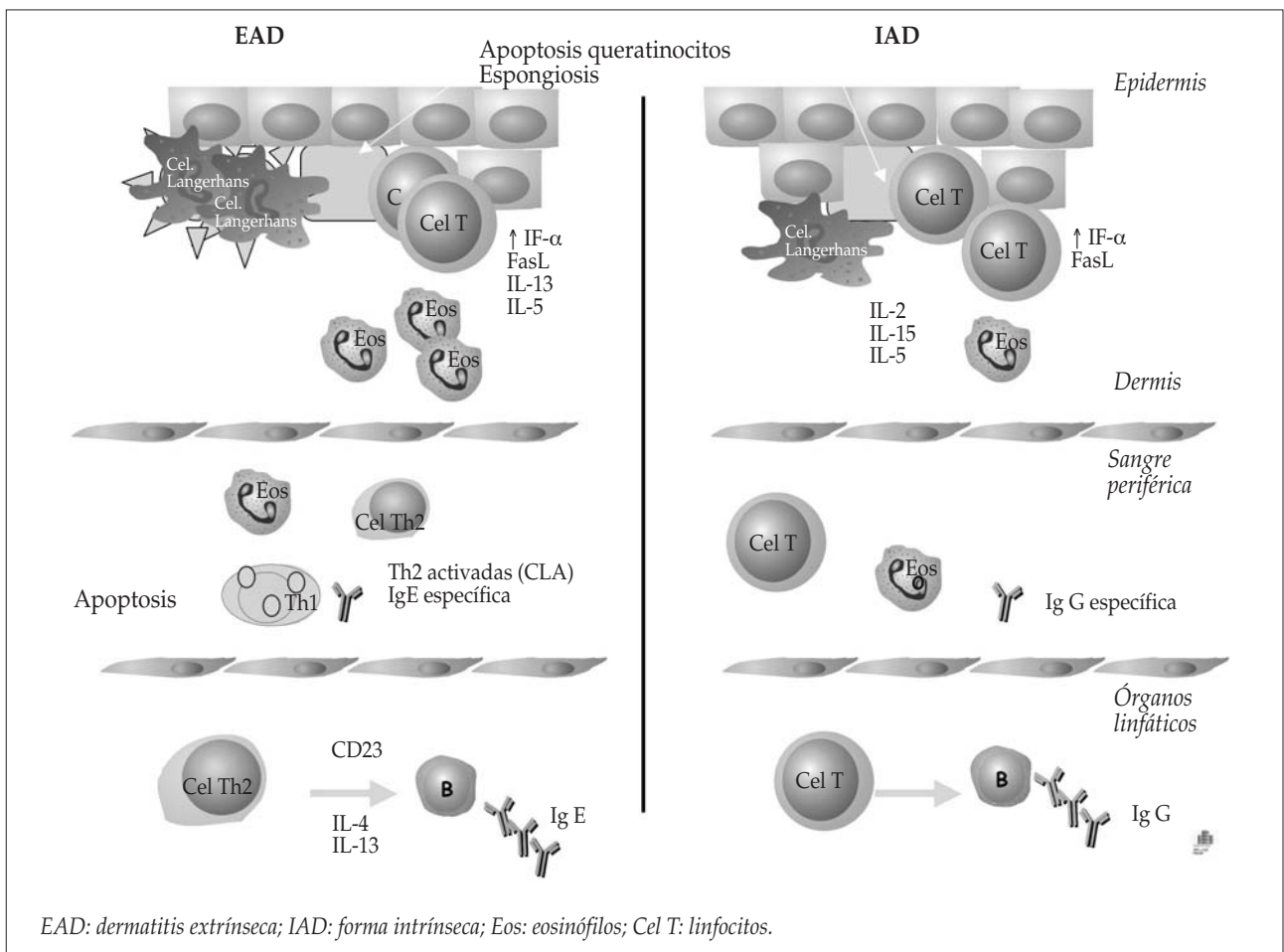


Figura 1.



EAD: dermatitis extrínseca; IAD: forma intrínseca; Eos: eosinófilos; Cel T: linfocitos.

Figura 2. Esquema de celularidad en diferentes compartimentos: piel, sangre periférica y órganos linfoides. En las formas extrínsecas se ven más eosinófilos y existe una síntesis aumentada de IgE.

PATRÓN DE HERENCIA

Caracterizar el patrón genético e la DA constituye en sí mismo un desafío teniendo en cuenta los diferentes fenotipos y las heterogeneidades genética e inmunológica. Se sabe que tiene una elevada incidencia familiar aunque la concordancia no es total; en gemelos univitelinos la tasa de concordancia llega al 77 y al 15 % en los dicigóticos.

En el estudio del genoma, hasta el momento han existido 2 aproximaciones diferentes; la primera, que podríamos llamar de “ligamiento”, trata de buscar una relación entre determinado fenotipo y una región cromosómica; la segunda, que podríamos llamar de “asociación”, se centra en un determinado cromosoma y un locus genético y trata de asociar los polimorfismos de ese gen con la expresión clínica de la DA.

Sobre la DA se han realizado dos estudios extensos de ligamiento genético, observándose en uno de ellos un ligamiento con el locus 3q21⁽¹⁷⁾, mientras que el otro muestra ligamiento a 1q21, 17q25, 20p, 16q y 5q31⁽¹⁸⁾. Estos locus no habían sido asociados a asma u otras manifestaciones de atopia, mientras que sí se habían relacionado con psoriasis, lo cual conduce a pensar que la atopia es fenómeno secundario a la DA y que estas regiones contienen genes relacionados con la inmunidad e inflamación cutáneas⁽¹⁹⁾.

Algunas investigaciones se han centrado en el cromosoma 5q31,-33 puesto que aquí se agrupan una serie de genes relacionados con la producción de citoquinas de estirpe Th2 (IL-13, IL-4, IL-5). Se ha encontrado una asociación entre la DA y una actividad aumentada del gen que promueve la síntesis de IL-4 y de IL-13, lo que sugiere un aumento de la respuesta alérgica en pacientes con DA. Otra asociación relaciona la DA con genes que ejercen un efecto sobre la síntesis de IgE, asociados al locus 11q13⁽¹²⁾.

Por otra parte, hay evidencias de un defecto en un gen denominado SPINK5, situado en el cromosoma 5q31, éste codifica la síntesis de una proteína denominada LEKTI, la cual tiene una actividad inhibidora de las proteasas que utilizan algunas bacterias (*Staphylococcus aureus*) o algunos alérgenos (*Dermatofagoides pteronissynus*) para producir lesiones inflamatorias en la barrera cutánea⁽¹⁹⁾ haciendo así a estos pacientes más susceptibles a el ataque de aquéllos.

Nuestra actuación a nivel de consejo genético e implementación de medidas de prevención primaria debe estar basada en el hecho de que, cuando ambos padres presentan enfermedad atópica de un determinado tipo, el riesgo de

cada hijo de presentar un fenotipo similar es del 70%, mientras que, si ambos padres tienen enfermedades atópicas diferentes, el riesgo es del 30%⁽¹⁶⁾.

TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

Ha existido un considerable debate sobre el patrón inmunológico y la expresión de citoquinas en la DA y ello es debido a que los hallazgos dependen del tiempo de evolución de la muestra biopsiada.

En los pacientes atópicos existe una predisposición a mantener respuestas Th2, con desarrollo de respuestas frente a antígenos inadecuados, como alérgenos ambientales, superantígenos bacterianos y autoantígenos epidérmicos. Presentan un defecto específico cutáneo de las respuestas inmunes (respuestas defectuosas de inmunidad celular retardada, defectos en la respuesta de linfocitos T citotóxicos, etc.) no asociado a inmunosupresión sistémica⁽¹⁹⁾. Las células de Langerhans también presentan un incremento en su número y actividad como células presentadoras de antígeno en las zonas de piel afecta, activando las células T y liberando IgE⁽¹⁹⁾.

El comienzo de la DA está asociado con la producción de citoquinas Th2 (IL-4 e IL-13) implicadas en la fase aguda de la inflamación tisular⁽²⁰⁾, mientras que la IL-5, involucrada en el desarrollo y supervivencia de los eosinófilos⁽²¹⁾ predomina en la forma crónica⁽²⁰⁾, así como GM-CSF, IL-12, IL-18, IL-11 y TGF- β 1⁽²²⁾. La expresión aumentada de quimocinas (eotaxina, RANTES) contribuye a la infiltración de macrófagos, eosinófilos y células T en las lesiones agudas y crónicas de DA⁽²³⁾.

DESENCADENANTES

Como factores desencadenantes de la DA se han involucrado:

1. *Estrés*, al inducir cambios inmunológicos⁽²⁴⁾.
2. *Alérgenos*, tanto *alimentarios* (huevo, leche, trigo, soja, cacahuete), como *aeroalérgenos* (ácaros del polvo, malezas, epitelios de animales, hongos)⁽²⁵⁾.
3. *Irritantes* tipo limpiadores cutáneos, ropa de lana o nailon, agua caliente, jabones, detergentes.
4. *Clima* con temperaturas extremas, humedad o sequedad excesiva⁽²⁶⁾.

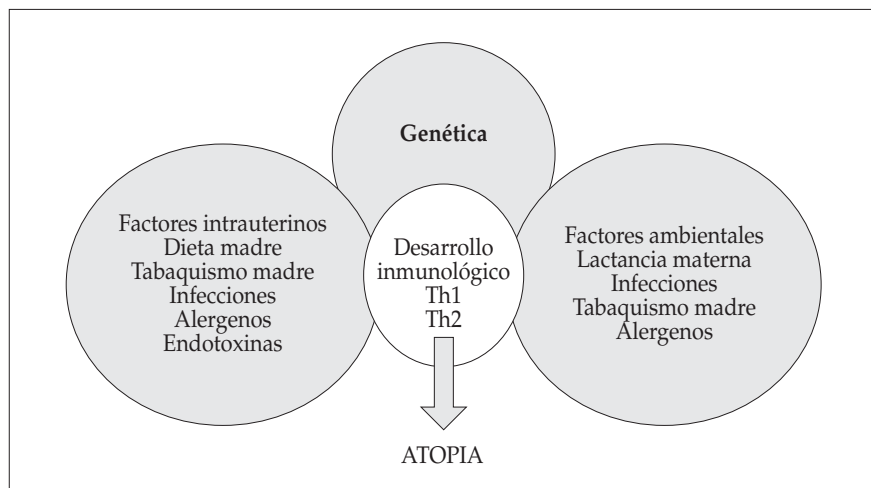


Figura 3. Relación entre factores ambientales y genéticos.

5. *Microorganismos*, especialmente *St. aureus*, que es un colonizador habitual de la piel de los atópicos y exacerba la DA por medio de la secreción de toxinas llamadas *superantígenos*, que activan a las células T, preferentemente Th2, y a los macrófagos y, además, inducen corticorresistencia⁽²⁷⁻²⁹⁾; el rascado facilita la acción de estas bacterias al debilitar la barrera cutánea. Se ha relacionado la presencia de *Malassezia furfur* y DA, con afectación preferente del polo cefálico, en adultos jóvenes. El proceso estaría ligado a la producción de *autoantígenos* dado que la enzima MnSOD humana puede actuar como autoalergeno, con reactividad cruzada con la enzima fúngica^(30,31).

BASES DEL TRATAMIENTO

Más que pensar en una posible monoterapia, tendremos que combinar una amplia gama de recursos que incluyen:

1. *Cuidado de la piel* mediante el uso de emolientes e hidratantes⁽³²⁾, jabones con pH 5,5-6, baño con agua moderadamente caliente.
2. *Identificar y evitar desencadenantes* específicos, como aeroalergenos y alimentos y no específicos como estrés, humedad, tejidos irritantes.
3. *Alivio del prurito* con antihistamínicos sedativos. Si bien su utilidad es relativa como antipruriginosos, su efecto sedante condiciona un alivio de la sintomatología.
4. *Reducir la inflamación* con glucocorticoides o inhibidores de la calcineurina tópicos de los que hablaremos más extensamente.

5. *Antibioterapia* si presentan sobreinfección⁽³³⁾, *antivíricos* en caso de eczema herpético⁽³⁴⁾.

6. *En casos especialmente graves* se han utilizado otras alternativas, como fototerapia en mayores de 12 años, ciclosporina A, azatioprina, inmunoterapia, IFN- α , inmunoglobulina intravenosa, anti-IgE, etc.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Sabemos que la expresión de un determinado fenotipo de enfermedad alérgica nace de la configuración de varios factores: predisposición genética, factores ambientales y algunas interacciones entre los dos que deben ocurrir en el transcurso de un tiempo que denominaríamos crítico para el normal desarrollo inmune. Teniendo en cuenta la unidad materno fetal y la posterior interacción entre madre y neonato en factores tan esenciales como la alimentación y la estimulación inmunológica, ese período crítico abarca aspectos de la vida intrauterina y del período neonatal inmediato.

El riesgo relativo para desarrollar una enfermedad alérgica está influenciado por factores genéticos, edad y condiciones de exposición. Es decir, que las posibilidades de sensibilización no son constantes sino que dependen del momento de la exposición al alérgeno y las condiciones en que ésta se produce, si bien la propensión a sensibilizarse está predeterminada genéticamente (Fig. 3).

En los últimos años, algunos descubrimientos relacionados con la maduración del sistema inmune han condicionado un cada vez mayor interés en identificar algunos factores que protegen contra el desarrollo de la enfermedad alérgica.

gica, más que describir únicamente factores de riesgo. Estos estudios se basan en el descubrimiento de los patrones de citoquinas Th1/Th2 y de que el embarazo en todos los mamíferos, incluida la especie humana, se acompaña de una desviación de la inmunidad al tipo Th2, como consecuencia de lo cual el recién nacido presenta también una desviación de tipo Th2. La maduración de la inmunidad se caracteriza por buscar un balance Th1/Th2 y la eficiencia de este proceso, si bien está influenciada genéticamente, se ve modificada sustancialmente por factores ambientales. En este sentido, la MADRE representa el factor ambiental más significativo, tanto en la vida fetal como en la perinatal; como consecuencia, la inmunidad materna puede condicionar, a largo plazo o bien para toda la vida, la inmunidad de su descendencia.

Para actuar preventivamente sobre el posible desarrollo de la enfermedad alérgica, sería fundamental poder influenciar la maduración de la inmunidad a un perfil Th1 y para ello se han descrito algunas estrategias que trataremos de resumir en este apartado.

Se han descrito diferentes factores que pueden aumentar la posibilidad de sensibilización en la descendencia. Se comprueba que la exposición continuada a tasas elevadas de alérgenos, durante el embarazo, puede predisponer a una desviación todavía más acentuada de citoquinas Th2 en la descendencia y de aquí a un riesgo aumentado de que, lo que solamente era una predisposición, se manifieste como enfermedad^(35,36). Otros factores que se han demostrado que pueden incidir son el tabaquismo materno, las infecciones respiratorias de vías bajas y las complicaciones de la gestación en lo que se refiere a aquellas que tienen relación con el útero y no las de tipo general⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Papel de la lactancia materna

Hay algunas controversias sobre el papel que puede tener la lactancia como preventiva de la enfermedad. En general se acepta que puede prevenir la aparición de sibilancias en el lactante aunque han existido algunas controversias en cuanto a su efectividad en la prevención de eccema y/o asma. Se conoce muy poco del papel de la lactancia como vehículo de transmisión de información inmunológica, se sabe que la leche materna contiene elementos que ayudan a la maduración del sistema inmune del neonato, si bien hay una considerable variación individual en su composición. Se ha visto que existen diferencias entre la leche de madres alérgicas y las no alérgicas en lo que respecta a su contenido en citoquinas y ácidos grasos poli-insaturados.

Esto puede explicar, al menos parcialmente, alguno de los hallazgos. Si las variaciones individuales en la composición modulan el desarrollo de la inmunidad en el neonato, entonces la inmunidad materna representa un factor ambiental, el cual tendría influencia sobre el desarrollo de alergia en la descendencia, incluso años más tarde. Otra posible explicación estaría en la composición de la flora intestinal. Hace años se comprobaba una diferente composición de la flora en niños alimentados a pecho y los que recibían lactancia artificial, esa diferencia no es tan notoria en estudios más recientes y ello podría explicar las diferencias entre los estudios antiguos y los modernos^(40,41). Revisiones sistemáticas recientes estableciendo niveles de evidencia recomiendan la lactancia materna en todos los niños y señalan que su efecto preventivo es aún más acusado en los pacientes de alto riesgo; señalan que la lactancia materna exclusiva por un período de 4-6 meses junto con la evitación de ingesta de sólidos o leche de vaca es el régimen más efectivo⁽⁴²⁾.

Papel de los microorganismos

El desarrollo de alergia y sus manifestaciones clínicas están ambos influenciadas por factores ambientales. Los microorganismos son particularmente importantes en este aspecto. Las infecciones pueden tener un efecto inespecífico, pero duradero, sobre la respuesta inmune. Clásicamente se decía que son las infecciones intestinales ligadas a la higiene, como hepatitis o toxoplasmosis, las que parecen tener un papel protector contra la alergia, mientras que el papel protector de las infecciones respiratorias estaba menos definido. Una revisión reciente focalizada en estudios prospectivos realizados en Alemania concluye que las infecciones respiratorias superiores en el período prenatal inmediato y durante los 9 primeros meses parecen disminuir la incidencia de eccema y asma, mientras que en periodos posteriores esta relación no está tan clara⁽⁴³⁾.

Papel de las micobacterias

Observaciones de Japón sugiriendo que aquellos pacientes con test de tuberculina positivo presentaban una baja incidencia de asma, IgE más baja y un perfil de citoquinas Th1⁽⁴⁴⁾, condujo a la hipótesis de que la infección por micobacterias pudiera tener un efecto protector sobre la aparición de alergia. Como todos los estudios epidemiológicos, debe ser tomada en consideración con precauciones. Podría explicarse porque los individuos alérgicos tienen una inmunidad celular deprimida y, consecuentemente, pre-

sentasen un test de tuberculina negativo con más frecuencia que los no alérgicos. De este modo, una reactividad débil o ausente no indicaría otra cosa que una inmunidad desviada al tipo Th2 más que una indicación de menos exposición a micobacterias. Se han realizado algunos estudios utilizando inyecciones de *Mycobacterium vaccae* o suplementación de la misma bacteria por vía oral. En general se observa alguna mejoría clínica en estudios abiertos que no se corrobora cuando se compara con placebo^(45,46).

La flora intestinal

En los últimos diez años se ha enfatizado el papel que la microflora del intestino grueso puede jugar en la salud y como estimulante de una respuesta inmune adecuada. El área total del tracto gastrointestinal es de unos 300 metros cuadrados, condicionando con ello la superficie más importante que interacciona con el medio ambiente. Está colonizada con más de 100 billones de microorganismos que pesan alrededor de 1 kg y que constituyen un número diez veces mayor que el total de células en la economía. En este sentido, esta flora constituye la fuente más importante de estimulación microbiana y proporciona las señales primarias que conducen a la maduración postnatal del sistema inmune. Recientemente se han sugerido dos síndromes que podrían resultar de la inadecuada estimulación bacteriana en la vida neonatal. Ambos conducen a un inadecuado estímulo de las células T-helper lo cual, a su vez, condiciona un incorrecto balance de citoquinas y un fallo con relación al reconocimiento de epítomos que presentan reactividad cruzada entre lo propio y los microorganismos. Se han bautizado "input deprivation syndrome" and "uneducated T-cell regulation syndrome"⁽⁴⁷⁾.

Existen considerables diferencias en la composición de la flora intestinal entre diferentes poblaciones que tienen que ver con su modo de vida más o menos "occidentalizado". En estudios realizados en niños estonios, con muy baja prevalencia de alergia, comparándolos con niños suecos, se ve que los *Lactobacilli* y las *Eubacterias* son más frecuentes y sus contajes más numerosos en los estonios. Mientras, a la edad de 1 mes el 80% de los estonios están colonizados por *Lactobacilli* y solo lo están el 30% de los suecos. Esta diferente composición con déficit de *Lactobacilli* y predominio de *Clostridium difficile* se ve también en los alérgicos cuando se les compara con los no alérgicos.

Se plantea la hipótesis de que la DA, la más temprana de las condiciones atópicas, puede actuar como una "puer-

ta de entrada" para el desarrollo de manifestaciones atópicas mediadas por IgE, alergia alimentaria, rinoconjuntivitis y asma⁽⁴⁸⁾. Esta hipótesis proporciona un campo de trabajo para reducir el riesgo de DA y lo que se ha dado en llamar "marcha atópica", actuando sobre aquellos factores capaces de inclinar la inmunidad a un fenotipo Th1, partiendo del hecho de que la flora intestinal constituye un estímulo precoz y fundamental en la maduración inmunológica.

La alteración de la función de barrera de la piel y la mucosa intestinal permite a los antígenos más grandes atravesar estas barreras mucosas, desencadenando respuestas inmunes alteradas y liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Tal aumento de la inflamación puede llevar al aumento de la permeabilidad intestinal y al círculo vicioso de disregulación de la respuesta inmune a antígenos universales en individuos genéticamente susceptibles, ya desde la lactancia.

El potencial de cepas específicas de la flora intestinal de generar respuestas inmunes tipos Th1 y Th3, contrarregulando la respuesta Th2 en la enfermedad atópica puede crear condiciones óptimas para restringir la memoria inmunológica del RN a un balance saludable y con ello reducir el riesgo de DA, con frecuencia la primera manifestación de la enfermedad atópica. Por tanto, la modificación de la flora intestinal, junto con los efectos inmunomoduladores de cepas específicas, sería una alternativa para un efecto profiláctico o terapéutico en la infancia temprana.

Dado que en los pacientes atópicos se conoce el papel de la microflora local en la absorción de antígenos por vía intestinal, se ha pensado en los alimentos *probióticos* para prevenir alteraciones de la permeabilidad y controlar la absorción de antígenos⁽⁴⁹⁾.

Ya hemos señalado que la microflora intestinal difiere entre los niños que desarrollan atopia y los que no la desarrollan. Los niños sanos muestran una predominancia natural de Bifidobacterias mientras que los niños con alto riesgo de atopia tienen más clostridios⁽⁵⁰⁾ y las especies de Bifidobacterias de los niños alérgicos (*B. adolescentis*), no así de los sanos (*B. bifidum*), inducen la producción de citoquinas pro-inflamatorias, según estudios recientes⁽⁵¹⁾.

Los probióticos corresponden a las bacterias beneficiosas de la microflora intestinal sana, son ingredientes alimentarios microbianos vivos que resultan beneficiosos para la salud. El efecto de los probióticos en la DA se atribuye a la normalización de la permeabilidad intestinal incrementada y la microflora intestinal disbalanceada con el mejora-

TABLA I.

Autor, año	Ref.	Probiótico	Muestra	Efecto
Kallomaki, 2001	53	<i>Lactobacilo GG</i>	Madres gestantes, lactantes	Mejoría
Weston, 2005	54	<i>Lactobacilo fermentun</i>	Lactantes	Mejoría
Hattori, 2003	55	<i>Bifidobacteria</i>	Lactantes	Mejoría
Viljanen, 2005	56	<i>Lactobacilo GG</i>	Lactantes	Mejoría en los IgE dependientes
Brouwer, 2006	57	<i>Lactobacilo GG</i> <i>Lactobacilo rhamnosus</i>	Lactantes	No efecto

miento de las funciones inmunológicas de barrera del intestino y la reducción de generación de citoquinas pro-inflamatorias. La clasificación de una cepa como probiótica requiere que sus efectos fisiológicos beneficiosos sean científicamente probados. El criterio de un aditivo probiótico incluye que la cepa sea de origen humano, sea segura para el uso humano, estable en ácido y bilis, y que se adhiera a la mucosa intestinal. Los géneros más frecuentemente usados que cumplen estos criterios son *Lactobacilli* y bífido bacterias.

Se ha demostrado que cuando los probióticos se administran a madres lactantes aumenta la concentración de TGF- β en la leche materna, lo que constituye un mecanismo para la prevención primaria de la DA⁽⁵²⁾. Otros estudios usando *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG* y *Bifidobacteria lactis BB12* han demostrado que la DA puede prevenirse en un 50% cuando la madre ingiere probióticos durante el embarazo y el lactante también los recibe durante los primeros 6 meses de vida⁽⁵³⁾. Algunos otros estudios también han corroborado el posible efecto beneficioso de este tipo de intervención; sin embargo, estudios recientes con metodología doble ciego no muestran efectividad o ésta se circunscribe a un subgrupo de pacientes con una sensibilización IgE mediada⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾ (Tabla I).

Los *prebióticos* se definen como aquellas partes no digeribles de los alimentos que resultan beneficiosas al estimular selectivamente la actividad o a aumentar el número de una o varias especies de bacterias del colon. Por tanto, cabría esperar que los beneficios atribuidos a los probióticos pudieran extenderse a los prebióticos.

Un estudio reciente, con metodología doble ciego, valora la administración de una mezcla de oligosacáridos, con efecto prebiótico, a lactantes calificados de riesgo, en él se aprecia una disminución de la incidencia de dermatitis atópica en el grupo activo, si bien la gravedad de la afectación no variaba entre los dos grupos⁽⁵⁸⁾; en nuestro conoci-

miento no existen otros trabajos que exploren este mecanismo de intervención.

Como vemos, el papel de la microflora intestinal y su posible manipulación para influir en el desarrollo de la inmunidad en el lactante resulta particularmente interesante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la flora intestinal es una compleja combinación de hasta más de 400 especies bacterianas y parece difícil que la simple administración de un solo probiótico o prebiótico vaya a ser suficiente para modular la respuesta inmune. Más aún si algunas de estas intervenciones pueden ser útiles es en la etapa más temprana, antes del primer año de vida, puesto que posteriormente la estabilidad de la flora intestinal hace muy difícil que pueda ser modificada. En el momento actual se necesitaría un conocimiento más completo de las posibles interacciones entre flora y desarrollo inmune antes de intentar cambiar la flora de nuestros lactantes, puesto que no sabemos hasta qué punto podríamos estar induciendo un fallo de la inmunidad. Por otra parte, existen incógnitas todavía no aclaradas: ¿cuándo es el momento crítico en que debemos intervenir?, ¿cuáles son los mejores gérmenes a usar?; esto, unido a que los hallazgos no son siempre lo satisfactorios que cabría esperar, nos hace concluir que se necesitan más evidencias antes de poder recomendar el uso generalizado de este tipo de prevención.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria se define como el conjunto de medidas terapéuticas, farmacológicas o no farmacológicas, destinadas a prevenir nuevos eventos en sujetos con antecedentes de una enfermedad determinada.

Hasta hace poco el tratamiento considerado como de mayor eficacia para la DA han sido los corticosteroides, tanto

tópicos como sistémicos, pudiendo observarse con el tiempo los numerosos efectos secundarios que se derivan de ellos. La introducción de los inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrólimus, pimecrólimus) constituye un significativo avance terapéutico. Sus efectos clínicos son el resultado de la inhibición de la liberación de citoquinas (Th2 y Th1) y otros mediadores inflamatorios de las células T, basófilos y células cebadas. Al no causar atrofia cutánea, son útiles en el tratamiento de DA en la cara, incluyendo dermatitis periocular y perioral, y en áreas intertriginosas⁽⁵⁹⁾. En un estudio a largo plazo el tratamiento con ICT en monoterapia revirtió cambios atróficos inducidos por esteroides^(60,61).

Otro grupo de pacientes que se benefician de los ICT son aquellos con DA refractaria a corticoides⁽⁶²⁾; se ha observado que suprimen la respuesta inmune desencadenada por superantígenos, mientras que los corticoides tópicos no poseen este efecto. Tienen actividad antiinflamatoria tópica sin afectar a la inmunidad sistémica⁽⁶³⁾.

Existen pocos estudios centrados en lactantes si bien un estudio reciente con un grupo de niños entre 3 y 23 meses tratado intermitentemente durante dos años con pimecrólimus 1% crema demostró que las respuestas inmunes a las vacunaciones eran normales y no se demostró un aumento de infecciones cutáneas⁽⁶⁴⁾. El efecto adverso más frecuentemente encontrado con los ICT es la sensación de quemazón transitoria de la piel, siendo mejor tolerado el pimecrólimus⁽⁶⁵⁾.

Ha existido un considerable debate sobre la seguridad de este tipo de preparados a raíz de una alerta de la administración sanitaria de Estados Unidos avisando de posible riesgo de neoplasias e inmunodepresión a largo plazo, de acuerdo a evidencias obtenidas en primates y con dosis considerablemente mayores que las terapéuticas. Afortunadamente es un debate acabado y reproducimos literalmente el párrafo de la nota que a este respecto ha publicado la Asociación Española de Pediatría: "El número de casos de linfomas notificados en pacientes bajo tratamiento con pimecrólimus y tacrólimus es inferior a la incidencia esperada en la población general y no existen datos fidedignos que demuestren que el uso de pimecrólimus y tacrólimus, de acuerdo con las indicaciones de su ficha técnica, sea peligroso para la salud".

En esta misma dirección va la opinión del Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología y la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, que concluyen que la relación riesgo/beneficio del pimecrólimus y el tacróli-

mus tópicos es similar a la de la mayoría de los tratamientos convencionales de las dermatosis crónicas⁽⁶⁶⁾.

En el esquema terapéutico habitual no debe existir una dicotomía corticoide contra ICT sino que ambos medicamentos pueden y deben ser utilizados y, teniendo en cuenta la heterogeneidad de las lesiones y la zona afectada, pudiera ocurrir que en determinadas circunstancias utilizásemos uno y otro en el mismo paciente.

Se ha demostrado un efecto preventivo en la aparición de las lesiones cuando se utiliza pimecrólimus de manera precoz ante los primeros signos de inflamación e incluso el uso precoz de este fármaco durante 1 año consigue una disminución de la superficie total afectada⁽⁶⁷⁾, demostrando su importancia en la prevención secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 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**: 750-4.
- Anonymous. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; **351**: 1225-32.
- Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**: 579-82.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. 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.
- Moreno-Giménez JC. Revisión dermatitis atópica. *Alergol Inmunol Clin* 2000; **15**: 279-95.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; **356** (9239): 1392-7.
- Chamlim SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indication of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47** (2): 198-208.
- Sator PG, Schmidt JB, Honisgmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**: 352-8.
- Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; **123**: 62-6.
- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1151-60.

11. Hanifin JM, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1980; **92** (suppl.): 44-7.
12. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; **61** (8): 969-87.
13. Park JH, Choi YL, Namkung JH, Kim WS, et al. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy. *Br J Dermatol* 2006; **155** (4): 778-83.
14. Apter AJ. Early exposure to allergen: Is this the cas't meow, or are we barking up the wrong tree? *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**: 938-46.
15. Novak K, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112** (suppl.): S128-39.
16. Puig Ll. *Dermatitis atópica (I): Clínica*. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2001.
17. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; **26**: 470-3.
18. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001; **27**: 372-3.
19. Taieb A, Hanifin J, Cooper K, Bos JD, Imokawa G, David TJ, et al. Proceedings of the 4th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis, Arcachon, France, September 15-17, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117** (2): 378-90.
20. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential in situ cytokine gene expression in acute vs. chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; **94**: 870-6.
21. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy* 2004; **59**: 561-70.
22. Toda M, Leung DY, Molet S, Boguniewicz M, Taha R, et al. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**: 875-81.
23. Taha RA, Minshall EM, Leung DY, Boguniewicz M, Luster A, et al. Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **105**: 1002-7.
24. Garg A, Chren MM, Sands LP, et al. Psychological stress perturb epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 53-9.
25. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; **4**: 379-85.
26. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis: an update. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 1-13.
27. Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003; **15**: 399-404.
28. Alomar A, Puig Ll. *Dermatitis atópica y S. aureus*. Implicaciones terapéuticas. Barcelona: Farmacusi; 2002.
29. Hauk PJ, Leung DY. Tacrolimus (FK 506): new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**: 391-2.
30. Broberg AW, Faergemann J, Johansson S, Johansson SG, et al. Pityrosporum ovale and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1992; **72**: 187-92.
31. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, Trautmann A, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**: 1068-75.
32. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; **4**: 771-88.
33. Hoeger PH. Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing S. aureus strain in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; **15**: 474-7.
34. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 198-205.
35. Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. Prenatal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **105** (2 Pt 2): S493-8.
36. Herz U, Joachim R, Ahrens B, Scheffold A, Radbruch A, Renz H. Allergic sensitization and allergen exposure during pregnancy favor the development of atopy in the neonate. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; **124** (1-3): 193-6.
37. Hoo AF, Henschen M, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158** (3): 700-5.
38. Hughes CH, Jones RC, Wright DE, Dobbs FF. A retrospective study of the relationship between childhood asthma and respiratory infection during gestation. *Clin Exp Allergy* 1999; **29** (10): 1378-81.
39. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **106** (5): 867-73.
40. Bjorksten B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **104**: 1119-27.
41. Bottcher MF, Nordin EK, Sandin A, Midtvedt T, Bjorksten B. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and non-allergic infants. *Clin Exp Allergy* 2000; **30** (11): 1590-6.
42. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; **15** (4): 291-307.
43. Zutavern A, von Klot S, Gehring U, Krauss-Etschmann S, Heinrich J. Pre-natal and post-natal exposure to respiratory infection and atopic diseases development: a historical cohort study. *Respir Res* 2006; **7**: 81.
44. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; **275** (5296): 77-9.
45. Berth-Jones J, Arkwright PD, Marasovic D, Savani N, Aldridge CR, Leech SN, et al. Killed *Mycobacterium vaccae* suspension in chil-

- dren with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; **36** (9): 1115-21.
46. Davies MG, Symons C, Shaw S, Kaminski ER. An open study to assess the efficacy clinically and immunologically of *M. vaccae* vaccine in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2006; **17** (2): 74-7.
 47. Rook G, Stanford J. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 1998; **19**: 113-6.
 48. Sepp E, Naaber P, Voor T, Mikelsaar M, Björkstén B. Development of intestinal microflora during the first month of life in Estonian and Swedish infants. *Microbio Ecol Health Dis* 2000; **12**: 22-6.
 49. Hanifin JM. Atopiform dermatitis: Do we need another confusing name for atopic dermatitis? *Br J Dermatol* 2002; **147**: 430-2.
 50. Isolauri E, Rautava S, Kalliomaki M, Kirjavainen P, Salminen S. Role of probiotics in food hypersensitivity. *Curr Opin Immunol Clin Allergol* 2002; **2**: 263-71.
 51. Björkstén B, Sepp E, Julge K, et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**: 516-20.
 52. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**: 1604-10.
 53. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; **357**: 1076-9.
 54. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; **90** (9): 892-7.
 55. Hattori K, Yamamoto A, Sasai M, Taniuchi S, Kojima T, Kobayashi Y, et al. Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis. *Aerugi* 2003; **52** (1): 20-30.
 56. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; **60** (4): 494-500.
 57. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; **36** (7): 899-906.
 58. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; **91** (10): 814-9.
 59. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DYM. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**: 40-3.
 60. Reitamo S. Tacrolimus: a new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**: 445-8.
 61. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al; European/Canadian Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **109**: 539-46.
 62. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; **150**: 1174-81.
 63. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: A nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**: 5.
 64. Paul C, Cork M, Rossi AB, Papp KA, Barbier N, de Prost Y. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006; **117**: 118-28.
 65. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus 0,03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**: 515-25.
 66. Fornacier L, Spergel J, Charlesworth EN, et al. Report of the Topical Calcineurin Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**: 1249-53.
 67. Papp K, Staab D, Harper J, Potter P, Puig L, Ortonne JP, et al; Multicentre Investigator Study Group. Effect of pimecrolimus cream 1% on the long-term course of pediatric atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2004; **43** (12): 978-83.